



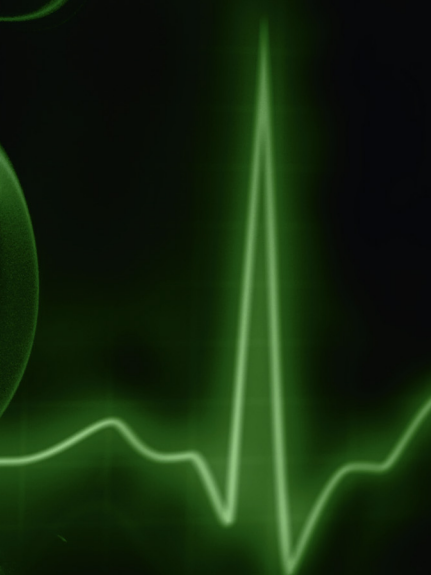
TELAAH ILMIAH DAN PATOLOGI

Paparan Asap Rokok

TERHADAP PENYAKIT JANTUNG



MEITY ARDIANA



TELAAH ILMIAH DAN PATOLOGI

Paparan Asap Rokok

TERHADAP PENYAKIT JANTUNG

Pasal 113 Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta:

- (1) Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
- (2) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
- (3) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).
- (4) Setiap Orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah).

TELAAH ILMIAH DAN PATOLOGI

Paparan Asap Rokok

TERHADAP PENYAKIT JANTUNG

MEITY ARDIANA



TELAAH ILMIAH DAN PATOLOGI PAPARAN ASAP ROKOK TERHADAP PENYAKIT JANTUNG

Meity Ardiana

ISBN 978-602-473-723-8

© 2021 Penerbit **Airlangga University Press**

Anggota IKAPI dan APPTI Jawa Timur
Kampus C Unair, Mulyorejo Surabaya 60115
E-mail: adm@aup.unair.ac.id

Layout (Djaiful)
Desain Sampul (Erie Febrianto)
AUP (1080/05.2)

Hak Cipta dilindungi oleh undang-undang.
Dilarang mengutip dan/atau memperbanyak tanpa izin tertulis
dari Penerbit sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apa pun.

Prakata

Asap rokok pasif adalah sebuah permasalahan kesehatan global yang menyebabkan lebih dari 41.000 kematian di seluruh dunia per tahunnya. Hal ini disebabkan oleh sejumlah penyakit mematikan yang dapat disebabkan oleh asap rokok pasif, antara lain penyakit jantung, kanker paru, serta stroke. Berbagai penelitian mengemukakan bahwa sedikit apapun paparan asap rokok, tetap dapat meningkatkan risiko penyakit jantung.

Asap rokok mengandung sejumlah zat kimiawi seperti formaldehid, benzena, vinil klorida, amonia arsenik, hidrogen sianida, serta hingga sejumlah 7000 zat lain, di mana setidaknya 70 dari zat-zat tersebut memiliki sifat beracun serta karsinogenik. Zat-zat ini memicu sejumlah respons dari sistem-sistem jaringan dan dapat mengganggu fungsi organ tubuh.

Bahaya paparan asap rokok dapat terjadi di mana saja, seperti tempat kerja, tempat umum, di rumah, hingga di kendaraan tertutup. Selain pada populasi dewasa, paparan asap rokok pasif juga sangat berdampak pada kesehatan populasi anak-anak dan dapat mengakibatkan peningkatan frekuensi sakit, infeksi paru, gejala-gejala pernapasan, serta infeksi lain seperti infeksi telinga pada anak.

Buku tentang efek paparan asap rokok ini ditulis sebagai referensi pembaca dalam memahami mekanisme patofisiologis asap rokok terhadap berbagai sistem tubuh terutama sistem kardiovaskuler, baik sebagai khazanah baru ilmu pengetahuan maupun sebagai rujukan pustaka dalam membuat karya ilmiah. Dalam buku ini akan dibahas pengaruh dan mekanisme kerja paparan asap rokok yang memicu sejumlah respons

tubuh, seperti pada metabolisme, jaringan neuron, imunologis, dan terutama penyakit jantung.

Akhir kata, penulis mengucapkan terima kasih pada seluruh pihak yang membantu dalam penulisan buku ini. Kesempurnaan hanya milik Allah, sehingga kami ucapkan terima kasih sebanyak-banyaknya atas saran dan masukan demi penyempurnaan buku ini. Besar harapan kami agar buku ini dapat bermanfaat bagi pembaca.

Surabaya, 13 November 2020

Penulis

Daftar Isi

Prakata	v
---------------	---

Bab 1

PENDAHULUAN

Komponen Asap Rokok	2
Masalah Global Perokok Pasif	3
Data Epidemiologi	5
Pengaruh Jangka Pendek Asap Rokok Pasif	6
Rokok Mengubah Biokimia Otak	7
Rokok Menurunkan Nafsu Makan.....	8
Asap Rokok dan Gangguan Endokrin.....	10
Pengaruh Asap Rokok terhadap Reaksi Alergi	12
Pengaruh Jangka Panjang Paparan Asap Rokok Pasif	14
Pengaruh Paparan Asap Rokok terhadap Sistem Serebrovaskular	14
Pengaruh Asap Rokok terhadap <i>Brain Blood Barrier</i> (BBB) atau Sawar Otak	16
Pengaruh Perokok Pasif terhadap Aktivitas Saraf Otonom.....	18
Pengaruh Paparan Asap Rokok terhadap Sindrom Metabolik.....	19

Bab 2

PENGARUH NIKOTIN TERHADAP METABOLISME

Bab 3

NIKOTIN DAN NEURON

Reseptor Nikotinik Asetilkolin	27
Lokasi Reseptor Nikotinik nRChA	29
Mekanisme Kerja Reseptor Nikotinik nAChR.....	30

Bab 4

PERUBAHAN IMUNOLOGIS TERHADAP SEL EPITELIUM PARU

Sel Epitel Saluran Respirasi	35
Makrofag Alveolar (<i>Alveolar Macrophag, AM</i>).....	37
Sel Dendrit (<i>Dendritic Cells, DCs</i>)	39
Sel <i>Natural Killer</i> (NK).....	40
Neutrofil	41
Pengaruh Asap Rokok terhadap Sistem Imun Adaptif.....	41
Sel T Limfosit	42
Sel B	44

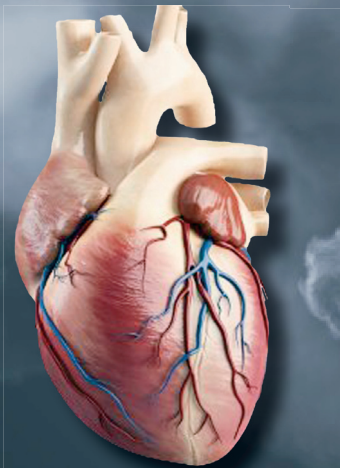
Bab 5

PATOFISIOLOGI ASAP ROKOK PASIF TERHADAP KESEHATAN JANTUNG

Aktivasi Trombosit.....	47
Disfungsi Endotel.....	49
Vasodilatasi Endotelium terhadap Paparan Asap Rokok	50
Kerusakan Langsung Endotelium	52
Kerusakan Endotelium Akibat Oksidan	52
Pengaruh terhadap Kekakuan Arteri	53
Pengaruh Asap Rokok terhadap HDL	54
Pengaruh terhadap Saraf Otonom dan Stroke.....	54
Inisiasi Atherogenesis	55
Daftar Pustaka	59

Daftar Gambar

Gambar 1.	Pengaruh Paparan Asap Rokok terhadap Manusia	4
Gambar 2.	Jalur Monoaminergik Penyebab Adiksi.....	9
Gambar 3.	Pengaruh Asap Rokok terhadap Sistem Endokrin dan Imun.	11
Gambar 4.	Pengaruh Asap Rokok terhadap Sistem Imun dan Reaksi Alergi.....	13
Gambar 5.	Respons Inflamasi Seluler dan Kerusakan Oksidatif..	15
Gambar 6.	Paparan Nikotin Mengubah Fungsi BBB.....	17
Gambar 7.	Pengaruh Nikotin terhadap Metabolisme.....	22
Gambar 8.	Struktur Reseptor Nikotinic Asetilkolin nAChR.....	26
Gambar 9.	Sistem Kolinergik Utama di Otak Manusia.	27
Gambar 10.	Imun Respons Lokal Paru-Paru.	34
Gambar 11.	Pengaruh terhadap Sistem Kardiovaskular	47
Gambar 12.	Efek Patogenik Tembakau dalam Aterogenesis.....	57



1 Pendahuluan

Second Hand Smoke (SHS) disebut juga asap tembakau lingkungan atau *Environmental Tobacco Smoke (ETS)*, adalah asap yang dikeluarkan oleh perokok melalui pernapasan (hidung dan mulut) yang terbentuk dari pembakaran rokok atau produk tembakau lain. Paparan dapat terjadi di rumah, tempat kerja, atau lingkungan lain yang dapat diakses oleh publik seperti bar, restoran dan transportasi umum.¹ SHS merupakan bahaya kesehatan yang berhubungan dengan peningkatan insiden penyakit paru-paru, jantung, dan saraf pada perokok pasif. Diperkirakan 126 juta perokok pasif di Amerika terpapar SHS/ETS baik di rumah, kendaraan, tempat kerja, atau fasilitas umum lainnya. Di tahun 2004, diperkirakan paparan SHS/ETS ini menyebabkan kematian pada 603 orang (63% karena penyakit jantung iskemik, 27% karena infeksi saluran pernapasan bawah, 6% asma, dan 3,5% kanker paru).²

KOMPONEN ASAP ROKOK

SHS/ETS merupakan kombinasi sejumlah kecil asap *mainstream*, yaitu asap rokok yang dikeluarkan oleh perokok aktif (15%) dan asap *sidestream*, dari pembakaran sebatang rokok (85%).² Asap *mainstream* adalah seluruh komponen aerosol yang masuk ke dalam rongga mulut seorang perokok dari sebuah rokok kretek, cerutu, atau pipa. Sementara itu, asap *sidestream* adalah partikel aerosol hasil pembakaran tembakau yang dihembuskan di antara dua isapan rokok dan masuk dalam peredaran udara sekitar. Asap *mainstream* mengandung karbon monoksida (3–11%), partikel (15–43%), dan nikotin (1–9%). Lebih dari 4,000 konstituen tambahan telah diidentifikasi dari asap *mainstream*, dan sekitar 400 senyawa telah diukur secara kualitatif baik dari asap *mainstream* maupun *sidestream*. Konstituen minor juga didapatkan berupa senyawa terdifusi melalui kertas rokok dan beberapa komponen fase uap yang menyebar ke lingkungan.¹ Senyawa-senyawa tersebut telah diidentifikasi sebagai senyawa yang memiliki potensi-potensi sebagai karsinogen, toksikan, dan iritan. Hidrokarbon polisiklik, nitrosamin, dan amin aromatik heterosiklik yang merupakan kandungan asap rokok adalah senyawa-senyawa yang telah banyak dibuktikan oleh berbagai penelitian memiliki pengaruh karsinogenik dan menginduksi berbagai kaskade seluler termasuk reaksi perubahan imunologis, mutagenesis, dan metabolik.²

Terdapat perbedaan signifikan aktivitas biologis antara asap *mainstream* dan *sidestream*. Terdapat banyak komponen pada asap *mainstream* memiliki kadar yang berbeda daripada *sidestream*, beberapa lebih tinggi dan beberapa sebaliknya. Sebagai contoh, terdapat dua kali lipat kadar nikotin dan karbon monoksida pada asap *mainstream*, sementara pada asap *sidestream* terdapat kadar kandungan formaldehid yang bersifat karsinogenik 15 kali lebih banyak. Menghirup asap rokok *sidestream* diperkirakan tiga hingga empat kali lebih toksik daripada asap *mainstream*, berdasarkan perhitungan *Total Particulate Matter* (TPM) atau jumlah partikel solid maupun liquid berbahaya pada udara dalam dosis per gram yang dikandungnya.³ Hal ini disebabkan kandungan konsentrasi gas kimia yang bersifat toksik dengan kadar tinggi pada asap *sidestream*, di antaranya hidrokarbon polisiklik dan nitrosamin tidak stabil.² Selain itu, asap rokok *sidestream* mengalami

perubahan fisik dan kimia setelah dikeluarkan ke peredaran udara. Dilusi, deposisi, dan modifikasi kimia konstituen reaktif cenderung berkurang pada asap *sidestream*.¹

Sifat evaporasi komponen asap *sidestream* yang secara biologis aktif bersifat lebih toksik dan berbahaya bagi manusia ini telah dilaporkan dalam banyak studi, meskipun kadar toksisitas ini bergantung pada berat/dosis paparan. Lebih dari 50 konstituen asap *sidestream* seperti arsen, 4-aminobiphenyl dan benzene, diketahui menyebabkan kanker pada manusia. Senyawa lain pada asap *sidestream* yang memiliki potensi karsinogenik antara lain acrolein, benzene, karbon monoksida, formaldehid, dan N-nitrosamin. Asap *sidestream* yang diserap tubuh melalui jalur penyerapan topikal memiliki daya tumorigenik 2 sampai 6 kali daripada asap *mainstream*.³

Fase gas asap *sidestream* menyebabkan iritasi sensorik dan kerusakan epitelium saluran respirasi pada konsentrasi TPM 2 mg/l, dengan derajat kerusakan bergantung pada durasi paparan. Diantara senyawa yang dilepaskan oleh asap *mainstream*, beberapa diketahui memiliki pengaruh terhadap kesehatan antara lain arsen, benzo(a)piren, kadmium, kromium (VI), dan nikotin. Partikel halus (< 0,1 µm) yang langsung masuk ke dalam paru-paru dapat menyebabkan kerusakan imunologis dan membawa senyawa kimia berbahaya.¹

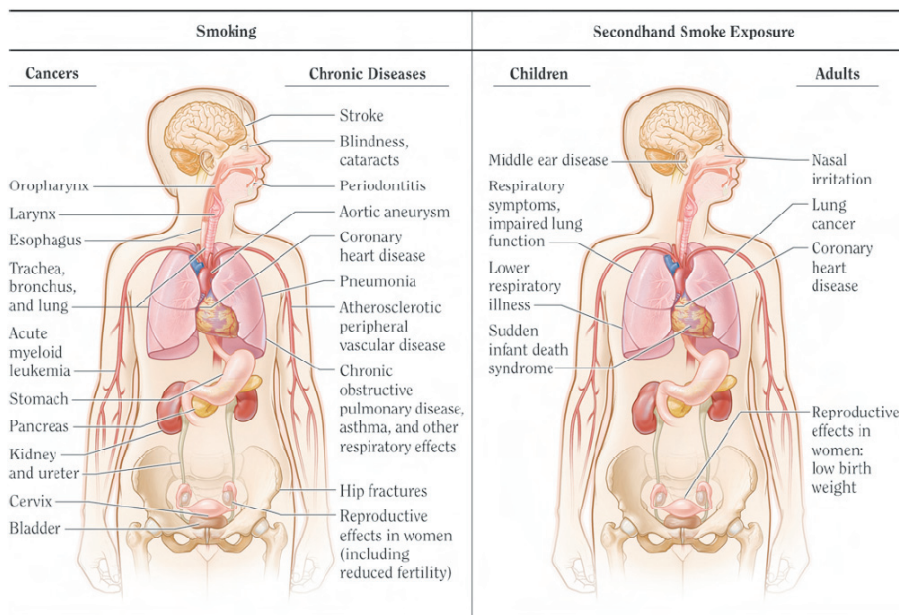
MASALAH GLOBAL PEROKOK PASIF

Perokok pasif banyak mengalami kematian dini, dengan perkiraan angka kejadian sebesar 603,000 orang di tahun 2004 menurut WHO. Hubungan perokok pasif dengan gangguan kesehatan pertama kali dikonfirmasi pada pertengahan tahun 1980-an, dengan dilaporkannya asosiasi perokok pasif dengan penyakit-penyakit antara lain penyakit jantung, kanker paru-paru, pemburukan asma, *Sudden Infant Deaths* (SIDs), dan banyak lainnya. Namun demikian, data kematian dan penyakit pada perokok aktif masih terbatas dan tidak dielaborasi secara global. Dari data yang ada, sebanyak 165.000 anak ditemukan sebagai perokok pasif, dan cenderung mengalami infeksi

meningococcal (OR 2.18), sementara bayi perokok pasif rentan mengalami infeksi respirasi (OR 1.42) dan alergi makanan (OR 1.43).⁴

Pengaruh perokok pasif terhadap kemungkinan penyakit jantung masih menjadi kontroversi dalam dunia ilmiah saat ini. Beberapa studi retrospektif dan kohort menunjukkan bahwa perokok pasif atau *second-hand smoker* memiliki peningkatan risiko sebesar 30% untuk mengalami penyakit jantung koroner.⁵ Penelitian lain menyebut perokok aktif memiliki 1,25 kali risiko penyakit jantung koroner, peningkatan risiko yang juga ditemukan dengan besar yang sama pada perokok pasif.⁶ Merokok menjadi penyebab kematian yang lebih banyak lagi dengan menjadi mengakibatkan timbulnya maupun memperburuk kondisi penyakit jantung. Merokok merupakan penyebab penting penyakit jantung yang dapat dicegah. Sementara itu, pada perokok pasif paparan terhadap asap SHS/ETS dari lingkungan juga berkorelasi dengan penyakit jantung.⁷

Berbagai penelitian telah melaporkan peningkatan risiko kanker paru baik pada perokok aktif maupun pasif. Sebelum maraknya penggunaan



Gambar 1. Pengaruh Paparan Asap Rokok terhadap Manusia.³

rokok, kanker paru-paru merupakan penyakit dengan prevalensi yang cukup rendah. Namun, sejak dipasarkan dalam skala besar dan maraknya penggunaan rokok, insiden kanker paru meningkat drastis pada pengguna aktif maupun pasifnya.

Terjadinya penyakit akibat paparan asap rokok pada individu melibatkan interaksi antara asap rokok, lingkungan, dan sejumlah gen yang terlibat. Sejumlah modulasi genetik berperan dalam aktivitas jalur metabolisme asap rokok, baik yang dipicu faktor lingkungan maupun faktor intrinsik asap rokok, dengan jalur yang sama maupun berbeda.⁸

DATA EPIDEMIOLOGI

Secara global, 40% anak-anak, 33% laki-laki yang tidak merokok, dan 35% wanita yang tidak merokok terpapar asap rokok dan menjadi perokok pasif menurut data yang dikemukakan pada tahun 2004. Paparan ini diperkirakan telah menyebabkan 379.000 kematian akibat penyakit jantung koroner, 165.000 akibat infeksi saluran pernapasan bawah, 36.900 akibat asma, dan 21.400 akibat kanker paru. 603.000 kematian dilaporkan terkait asap rokok pasif pada tahun 2004, yang mengkomposisi 1,0% mortalitas global. 47% kematian akibat asap rokok pasif terjadi pada wanita, 28% pada anak-anak, dan 26% pada laki-laki. DALY atau *Disability-Adjusted Life Year*, yaitu tahun yang hilang karena disabilitas, kematian prematur, penyakit yang melumpuhkan, atau kecelakaan lalu lintas, yang diakibatkan paparan asap rokok pasif dilaporkan hingga 10,9 juta jiwa, yang merupakan 0,7% dari beban global DALY pada 2004. 61% dari DALY ini terjadi pada anak-anak, dengan beban penyakit terbesar adalah infeksi saluran pernapasan bawah pada bayi di bawah usia lima tahun (5.593.000), dan lain-lain yaitu penyakit jantung koroner pada dewasa (2.836.000), asma pada dewasa (1.246.000) dan anak-anak (651.000). Temuan ini menunjukkan bahaya paparan rokok pasif sebagai salah satu permasalahan kesehatan global yang signifikan.⁸

Sejak tahun 1980 penelitian antara hubungan perokok pasif dan penyakit jantung menghasilkan risiko relatif antara 1,2 hingga 1,3 kali. 29 penelitian menunjukkan risiko penyakit jantung iskemik yang meningkat

pada subjek yang tidak pernah merokok tapi terpapar asap rokok. Data risiko relatif meningkat sejak tahun 2004, subjek perokok pasif berisiko mengalami penyakit jantung menjadi 1,4 hingga 1,5 kali setelah 20 tahun terpapar asap rokok. Pada perokok pasif yang terpapar ringan (1–9 batang), angka risiko estimasi meningkat menjadi 1,66 kali.^{9,10}

Pada tahun 1992 dilaporkan hubungan antara perokok pasif dengan insiden kanker paru. Dari 14 penelitian, 10 di antaranya menunjukkan hubungan yang signifikan dengan probabilitas 1 di antara 10 miliar, sehingga asap rokok disimpulkan sebagai agen karsinogen pada manusia. Pada tahun 1997 jumlah penelitian kanker paru akibat paparan asap rokok pada perokok pasif meningkat menjadi 37, didukung dengan bukti adanya karsinogen spesifik tembakau di cairan. Kemungkinan perokok pasif mengalami kanker paru-paru sekitar 24%.¹¹

Kotinin, yaitu metabolit nikotin yang stabil, merupakan produk degradasi utama dari metabolisme. Kotinin memiliki waktu paruh serum sekitar 17 jam, sehingga banyak digunakan oleh peneliti untuk memperkirakan eksistensi paparan asap tembakau baik dalam serum darah, ludah, maupun urine pada perokok pasif dan perokok aktif.⁹ Kotinin disintesis di dalam liver dan memiliki waktu paruh yang lebih panjang daripada nikotin, serta dapat ditemukan dalam konsentrasi yang lebih tinggi di dalam cairan tubuh daripada nikotin, sehingga kotinin banyak digunakan sebagai biomarker yang representatif. Kadar kotinin di dalam urine, terutama, lebih banyak dijadikan acuan karena lebih mudah didapat dan bersifat non-invasif. Namun demikian, kadar kotinin bervariasi tergantung etnis.¹⁰

PENGARUH JANGKA PENDEK ASAP ROKOK PASIF

Rokok memiliki sejumlah pengaruh jangka pendek terhadap sistem saraf pusat, sistem respirasi, sistem kardiovaskular, sistem gastrointestinal, sistem metabolik, serta imunitas. Meskipun demikian, pengaruh jangka pendek ini tidak menimbulkan gejala yang dapat secara langsung dan mudah dikenali,

baik yang bersifat ireversibel maupun secara reversibel dengan beberapa di antaranya dapat menimbulkan sejumlah kondisi medis yang serius.¹²

Pada penelitian eksperimental laboratoris *in vivo*, paparan asap rokok menginduksi perubahan yang signifikan terhadap otak mencit ditinjau dari tingkat histologis, tingkat neurotransmitter, peroksidasi lipid, fungsi mitokondria, dan perubahan membran serta kerusakan apoptotik di otak mencit.¹³

Rokok Mengubah Biokimia Otak

Nikotin merupakan penyebab utama ketergantungan terhadap rokok dan berubahnya struktur biokimia otak, khususnya reseptor otak. Diketahui bahwa perokok aktif memiliki reseptor dopamine yang meningkat.¹² Hal yang sama terjadi pada perokok pasif. Rokok juga memengaruhi sinapsis melalui penurunan ekspresi protein presinapsis termasuk synaptogen dan synapsin-1, namun tidak pada ekspresi protein post-sinapsis PSD95.¹⁴ Nikotin juga meningkatkan produksi reseptor dopamin di *Caudate-Putamen* (CPu), *Nucleus Accumbens* (NAc), dan *Olfactory Tubercle* (OTu) melalui mRNA. Nikotin menimbulkan adiksi pada reseptor DA1 dan D2 di mencit kelompok perokok yang menerima nikotin oral 3 mg/hari dengan peningkatan kadar reseptor DA1 dan DA2, khususnya di daerah CPu dan NAc, namun kebanyakan di NAc. Sementara mencit perokok pasif yang dipapar 10 menit-1 jam 3 kali sehari dengan dosis nikotin 500 ml juga mengalami hal yang sama meskipun secara statistik lebih rendah daripada kelompok perlakuan.¹⁵

Peningkatan aktivitas sistem dopamin mesolimbik merupakan komponen penting ketergantungan terhadap nikotin. Nikotin merangsang laju pembakaran neuron dopamin daerah ventral. Reseptor asetilkolin nikotik di neuron dopamin pada bagian ventral tegmental merupakan target stimulasi nikotin. Neuron GABAnergik juga menjadi target penting di efek sistem saraf pusat bagi nikotin. Selain memengaruhi neuron dopamin, nikotin juga memengaruhi interneuron GABAnergik, juga di bagian ventral tegmental. Interneuron GABAnergik berperan penting

dalam memodulasi eksitabilitas neuron dopamin mesolimbik. Pada mencit, nikotin ditemukan meningkatkan laju “*firing*” pada kedua neuron ini. Pola respons neuron dopamin sangat berbeda dan lebih kuat daripada neuron non-dopamin. Nikotin menginduksi eksitasi yang juga berlaku bolak-balik dengan mekamilamin. Desentralisasi terhadap pengaruh stimulasi nikotin terjadi pada kedua populasi neuron, meskipun neuron dopamin mengalami derajat desentralisasi yang lebih besar daripada GABAnergik. Konsentrasi penggunaan nikotin menurut studi yang ada adalah setara dengan kadar nikotin plasma setelah menghisap sebatang rokok atau perokok pasif yang telah menghirup asap rokok, dan mampu mengaktifkan reseptor kedua neuron.¹⁶

Gambaran *in vivo* di manusia menunjukkan bahwa paparan akut terhadap nikotin memicu peningkatan sinaptik dopamin. Namun berbeda dengan paparan akut, paparan kronis (3–4 minggu) nikotin menurunkan dopamin hingga pada kadar terendah (basal) yang didukung dengan laporan elektrofisiologis, di mana pemberian nikotin menurunkan tingkat “*firing*” pada neuron dopamin A10, namun keberadaan reseptor dopamine D2 tidak berubah pada mencit dengan paparan kronis.¹⁷

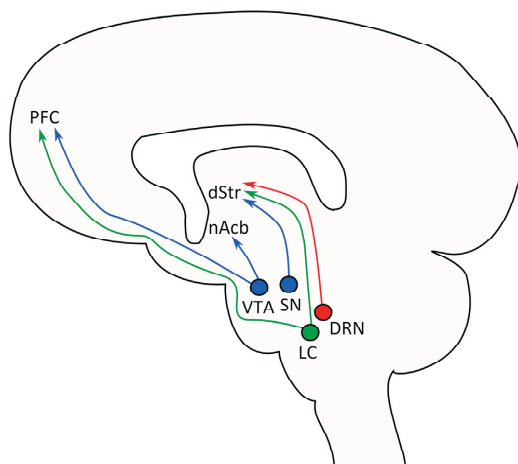
Rokok Menurunkan Nafsu Makan

Paparan nikotin dari asap rokok dapat mengubah regulasi makan otak dengan menurunkan nafsu makan melalui mekanisme homeostatik dan “*reward*”, menyebabkan kondisi defisit energi yang dicirikan dengan penurunan asupan dan peningkatan ekspenditur energi, yang selanjutnya berhubungan dengan penurunan berat badan setelah 7 hari paparan asap rokok. Pengaruh ini hanya terjadi pada penurunan massa lemak perut yang merupakan faktor predisposisi terhadap intoleransi glukosa dan resistansi insulin.¹⁸

Paparan asap rokok selama 1 jam, seperti saat berkunjung ke bar atau restoran pada umumnya, terbukti meningkatkan metabolisme tubuh secara signifikan. *Resting Energy Expenditure* (REE) meningkat ~6% pada perokok pasif, sementara perokok aktif mengalami peningkatan REE sebanyak ~7%.

Pengaruh ini tergantung pada jumlah/dosis paparan pada keduanya, namun disimpulkan bahwa paparan kronik mengubah katabolisme normal yang dapat memicu perubahan komposisi tubuh yang tidak diinginkan.¹⁹

Asap rokok mengandung setidaknya 6.000 komponen yang secara langsung maupun tidak langsung memengaruhi asupan makan dan ekspenditur energi. Nikotin, senyawa aditif utama di dalam asap rokok merupakan stimulan terbesar metabolisme pada studi yang melibatkan manusia dan hewan coba. Selanjutnya, asap rokok menstimulasi respons inflamasi yang berhubungan dengan peningkatan kadar sitokin di dalam sistem sirkulasi, seperti TNF- α dan IL-6 yang berhubungan dengan berbagai penyakit akibat rokok atau diperparah rokok, dan menunjukkan penghambatan terhadap nafsu makan dan memengaruhi metabolisme lipid.¹⁸



Gambar 2. Jalur Monoaminergik Penyebab Adiksi.

Keterangan: Nikotin dan rokok menstimulasi jalur dopaminergik (biru), serotonergik (merah), dan norepinefrik (hijau) di otak. Sistem 'reward' utama di otak, sistem mesokortikolimbik, mengandung sel neuron dopaminergik di bagian Ventral Tegmental Area (VTA) menuju Dorsal Striatum (dStr) dan *Prefrontal Cortex* (PFC). Jalur nigrostriatal meluas ke arah Substantia Nigra (SN) hingga dStr memengaruhi perilaku yang berhubungan dengan adiksi/ketergantungan rokok. Jalur monoaminergik lain dari *Dorsal Raphe Nuclei* (DRN) ke dStr dan neuron norepinefrik melebar dari *Locus Coeruleus* (LC) ke PFC.²⁰

Melalui proses “reward”, mekanisme penyakit akibat paparan asap rokok melibatkan sejumlah neurotransmitter dan neuropeptida, salah satunya dopamin (Gambar 2). Reseptor nikotik memengaruhi area hipotalamus yang mengatur nafsu makan dan mengubah asupan makan dan berat badan, baik pada studi hewan coba maupun manusia. Diduga nikotin memengaruhi peptida oreksigenik utama, yaitu neuropeptida Y (NPY) di dalam otak. Studi dengan paparan asap rokok terhadap mencit selama 2 hari menunjukkan asupan makanan turun secara signifikan sejak hari pertama merokok, diikuti dengan penurunan berat badan sebesar 34% di hari ke dua dengan penurunan massa lemak. Selain itu, UCP1 dan UCP3 meningkat di kelompok terpapar asap rokok. Disimpulkan paparan jangka pendek asap rokok menyebabkan penurunan berat badan, asupan makanan, dan massa lemak, serta penurunan konsentrasi leptin plasma.²¹

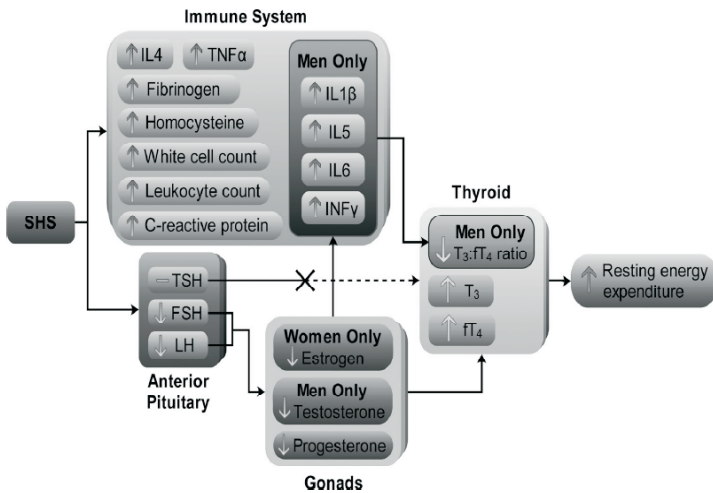
Otak merespons perubahan homeostasis energi dengan menyesuaikan jumlah asupan makan. Neuropeptida di hipotalamus berperan sangat penting dalam mengatur asupan makanan, di mana aktivitasnya diatur oleh faktor sirkulasi seperti leptin. Neuropeptida Y (NPY) ditemukan melimpah di otak mamalia dan sangat terkonsentrasi di hipotalamus, memiliki peran dalam menaikkan asupan makan. Sisi ikatan nikotin dengan NPY membuktikan pengaruhnya dalam regulasi nafsu makan di hipotalamus, menunjukkan bahwa secara sentral nikotin berperan terhadap penurunan nafsu makan dan penurunan berat badan. Sinyal NPY terhadap nikotin menimbulkan pengaruh anoreksia. Paparan nikotin secara dalam jangka pendek (24 jam) dan jangka panjang (2 minggu) menurunkan kadar NPY dan ekspresi mRNA NPY di bagian *arcuate nucleus* dan *Paraventricularnucleus* (PVN) pada hewan mencit.²¹

Asap Rokok dan Gangguan Endokrin

Rokok memiliki pengaruh yang luas terhadap sekresi hormone, beberapa berhubungan dengan akibat klinis yang penting yang dimediasi oleh nikotin dan senyawa toksik lainnya seperti tiosianat. Rokok memengaruhi fungsi kelenjar pituitari, tiroid, adrenal, testikular dan ovarium,

metabolisme kalsium dan aksi insulin. Pengaruh utama klinis rokok adalah meningkatnya risiko dan keparahan hipertiroid Graves dan optalmopati, osteoporosis, dan penurunan fertilitas. Rokok juga berperan dalam perkembangan resistansi insulin dan diabetes tipe-2. Transfer pasif tiosianat juga menyebabkan gangguan ukuran dan fungsi tiroid.²²

Perokok pasif memiliki kadar serum tiroglobulin dan tiosianat yang lebih tinggi di jantung, yang menunjukkan transfer pasif tiosianat yang menstimulasi sekresi tiroglobulin. Mekanisme ini terjadi karena tiosianate menghambat transport iodin dan pengumpulannya sehingga meningkatkan efluks iodin dari kelenjar tiroid, sehingga terjadi defisiensi iodin dan menyebabkan gondok (goiter). Konsentrasi FSH turut terpengaruh, baik pada perokok aktif maupun pasif, dan berhubungan dengan perimenopause pada wanita, yaitu menyebabkan perpendekan durasi periode transisional ke menopause.²²



Gambar 3. Pengaruh Asap Rokok terhadap Sistem Endokrin dan Imun.

Keterangan: Peningkatan sekresi hormon tidak terjadi secara langsung di bagian pituitari anterior, karena tidak mengubah kadar TSH. Paparan asap rokok menurunkan kadar *Luteinizing Hormone* (LH) dan *Follicle-Stimulating Hormone* (FSH), akibatnya sekresi hormon gonad menurun, yang memengaruhi hormonogenesis kelenjar tiroid secara langsung dan berpengaruh juga terhadap estrogen.¹⁹

Singkatan: T3 = 3,5,3-triiodothyronine; fT4 = *free thyroxine*.

Paparan asap rokok meningkatkan sekresi hormon tiroid, 3,5,3-triiodotironin (T3) dan tiroksin bebas (*free thyroxine*, fT₄) melalui mekanisme yang berbeda dan berlangsung dalam jangka pendek. Studi lain menunjukkan rasio T3 terhadap fT₄ yang rendah, menunjukkan penghambatan terhadap deiodinase ekstra tiroid T₄ terhadap T₃, menghasilkan hormon yang tidak terikat dalam jumlah besar yang tersedia untuk diambil ke dalam sel dan berinteraksi dengan reseptor inti sel, serta kumpulan penyimpanan hormon yang berada dalam sirkulasi dalam jumlah yang lebih kecil. Kondisi yang simultan ini disebabkan oleh rendahnya sirkulasi protein ikatan atau interaksi protein ikatan dengan fT₄ dan T₃.¹⁹

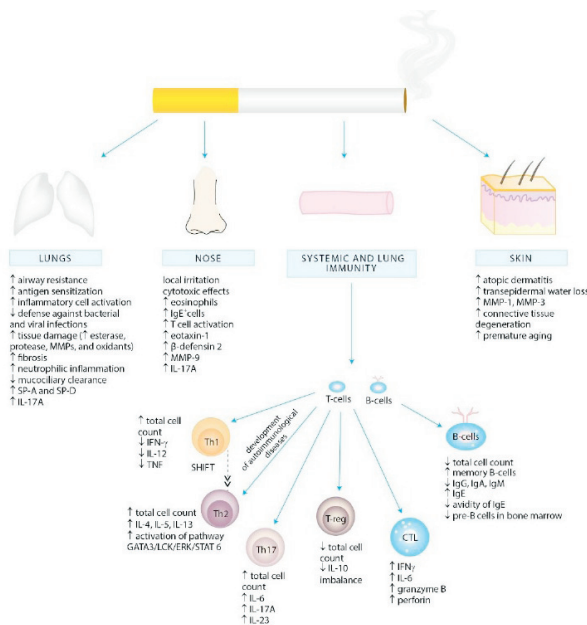
Pengaruh Asap Rokok terhadap Reaksi Alergi

Paparan asap rokok lingkungan berhubungan dengan asma dan penyakit alergi, serta menyebabkan ketidak-seimbangan antara kadar oksidan dan antioksidan yang menyebabkan stres oksidatif, inflamasi mukosa, dan peningkatan ekspresi sitokin proinflamasi. Pengaruh langsung paparan asap rokok pada sel-sel epitel menyebabkan peningkatan permeabilitas, produksi mukus berlebih, dan kerusakan fungsi klirens mukosilier, peningkatan pelepasan sitokin dan kemokin proinflamasi, peningkatan pengumpulan makrofag dan neutrofil, serta mengganggu keseimbangan limfosit terhadap Th₂.²³

Asap rokok mengganggu respons imun dengan mengubah tipe Th-1 dan memperbesar jumlah respons Th-2, dengan mengubah fungsi sejumlah sel imun dan memperberat inflamasi alergi dan sensitisasi. Asap rokok juga memicu pelepasan IL-17A yang berperan terhadap patogenesis asma. IL-17 berasal dari sel T nonkonvensional seperti *Natural Killer* (NK), *Natural Killer T-cell* (NKT), dan sel T- $\gamma\delta$. Paparan asap rokok juga meningkatkan kadar IgE dan sensitisasi positif *skin prick test* terhadap kecoak, pollen, dan allergen makanan tertentu, dan pengaruh ini terantuk pada dosis paparan. Perokok pasif meningkatkan kejadian *wheezing* dan asma setidaknya hingga 20%. Paparan pada awal kehidupan atau waktu kanak-kanak dapat

merusak perkembangan paru. Makrofag M1 dan M2 berkontribusi terhadap patogenesis asma. M1 melepaskan LI-23 dan IL-1 β yang memicu respons Th1 dan Th17 yang menyebabkan hiperresponsif akut saluran pernapasan dan neutrofilia. IL-14 dan IL-13 merupakan sitokin kunci pada asma, menginduksi polarisasi terhadap profil M2 yang selanjutnya memicu Th2 dan remodelling saluran pernapasan. Jumlah M1 yang tinggi menyebabkan asma, sementara jumlah M2 yang tinggi memicu meningkatnya jumlah eosinofil.²³

Paparan asap rokok memperparah gejala rhinitis alergi dan meningkatkan risiko kejadian polyposis. Asap rokok menghasilkan sitotoksin dan pengaruhnya terhadap respons proinflamasi dan antiinflamasi pada sel-sel epitelial nasal memicu peningkatan produksi ROS, ekspresi *Toll-Like Receptor (TLR) 4*, lipopolisakarida (LPS), dan sintesis IL-17A. Kondisi ini meningkatkan jumlah neutrophil dan *Monocyte-Derived Dendritic Cells (DCs)*. Pengaruh paparan asap rokok terhadap insiden asma dan kerusakan fungsi paru-paru melalui beberapa jalur di antaranya apoptosis, p38, NAPK (*mitogen-activated protein kinase*), dan TNF.²³



Gambar 4. Pengaruh Asap Rokok terhadap Sistem Imun dan Reaksi Alergi.²³

Paparan asap rokok meningkatkan kerentanan inang terhadap infeksi patogen melalui perubahan sekresi peptida antimikrobal yang sudah ada di epitelium nasal. Sel-sel epitelium nasal utama yang terpapar asap rokok mensekresi ligan kemokin (motif c-c), SLPI, dan β -defensin-1 yang jumlahnya lebih sedikit.²³

PENGARUH JANGKA PANJANG PAPARAN ASAP ROKOK PASIF

Paparan asap rokok, baik pada perokok aktif maupun pasif, menurunkan kadar tubulin terasetilasi dan meningkatkan taurine terfosforilasi pada epitop 231, 205, dan 404 di bagian hipokampus pada hewan coba mencit yang menunjukkan terjadi kerusakan transport aksonal dan stabilitas sitoskeleton terganggu oleh rokok. Paparan asap rokok juga memengaruhi amyloid precursor protein (APP) dengan meningkatkan produksi sAPP β dan akumulasi β -amyloid di bagian CA3 dan dentate gyrus yang memicu terjadinya Alzheimer's dan Parkinson Disease (PD).¹⁴

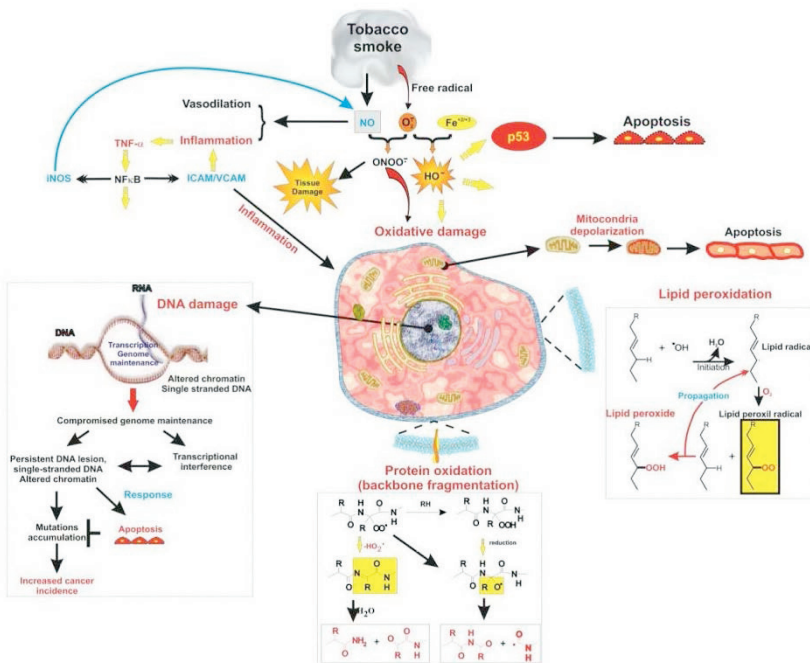
Penelitian menggunakan mencit dewasa sebagai hewan coba yang diberi paparan nikotin (3 kali sehari, 0,4 mg/kg s.c.) menunjukkan paparan nikotin memengaruhi kemampuan kognitif, penurunan atensi (perhatian), serta peningkatan tindakan impulsif. Penurunan kognitif ini terkait dengan peningkatan pelepasan dopamine di bagian mPFC pada individu dewasa.²⁴

Pengaruh Paparan Asap Rokok terhadap Sistem Serebrovaskular

Stres oksidatif yang diinduksi oleh *Reactive Oxygen Species* (ROS) baik berupa radikal oksigen bebas atau anion reaktif yang mengandung atom oksigen, berinteraksi dengan molekul yang mengandung atom oksigen memicu produksi radikal bebas lainnya. Akumulasi ROS akibat dari:

1. Peningkatan produksi oksidan
2. Penurunan antioksidan yang bersifat pelindung (misal asam askorbat, α -tokoferol, koenzim Q10)
3. Kegagalan sel memperbaiki diri akibat kerusakan oksidatif.

Pada kondisi normal, ROS dieliminasi oleh aksi intraseluler superoksida dismutase, katalase, dan glutatyon peroksidase, atau secara ekstraseluler oleh vitamin antioksidan seperti vitamin asam askorbat (vitamin C) dan α -tokoferol (vitamin E). Tembakau mengandung superoksida dalam kadar tinggi dan ROS lainnya seperti hidrosil radikal, hidrogen peroksida, dan peroksininitrit hasil pembakaran rokok, sehingga sel-sel endotelium terpapar dengan ROS dan mengakibatkan kerusakan sel akibat perubahan makromolekul, termasuk struktur PUFA di membran lipid, oksidasi protein, pecahnya rantai DNA, dan oksidasi RNA, depolarisasi mitokondria, dan apoptosis. Mutasi pada protein inti p53 memicu apoptosis. Kerusakan DNA akibat paparan karsinogen di asap tembakau. Stress oksidatif dan ROS menyebabkan *Parkinson disease*, kanker, dan proses penuaan.²⁵



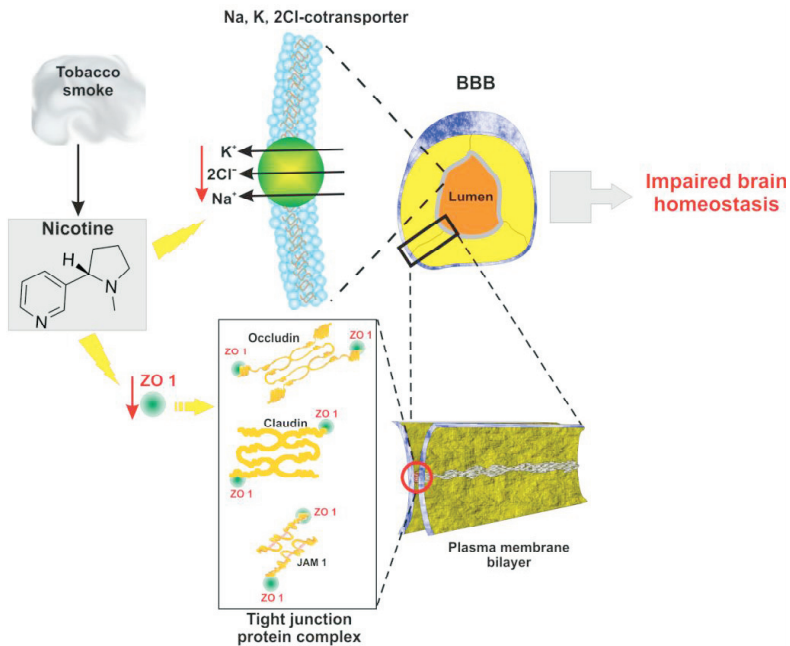
Gambar 5. Respons Inflamasi Seluler dan Kerusakan Oksidatif.²⁵

Pengaruh Asap Rokok terhadap *Brain Blood Barrier* (BBB) atau Sawar Otak

BBB berperan menjaga homeostasis otak. Sawar otak secara selektif, mencegah senyawa xenobiotik dan endogen memasuki otak, dan melindungi otak dari pengaruh sistemik dan eksogen lain. BBB secara dinamis merespons gangguan hemodinamik, misal iskemia fokal, melalui pelepasan radikal bebas dan produksi sitokin, dan berperan krusial sebagai perlindungan terhadap neurotoksisitas. Disfungsi BBB menyebabkan patogenesis dan perkembangan sejumlah penyakit neurologis, termasuk stroke, sklerosis multipel, epilepsi, demensia. Gangguan lain yang memengaruhi fungsi BBB bersifat sekunder terhadap aliran darah serebral dan detak pembuluh darah (*vaskular tone*), sehingga memengaruhi transport melewati endotelium mikrovaskuler, misal asap rokok memicu vasodilatasi serebrovaskuler melalui aktivasi saraf simpatik. Nikotin mengaktifkan reseptor nikotin yang memicu pelepasan NO yang tergantung pada asetilkolin melalui aktivasi *Endothelial Nitric Oxide Synthase* (eNOS). NO merupakan faktor relaksasi endotelium utama yang berperan aktif dalam meregulasi detak mikrovaskuler dan aliran darah serebral baik pada kondisi normal maupun patologis. Selain itu, NO meningkatkan permeabilitas vaskular pada BBB sehingga mengubah homeostasis otak dan memfasilitasi lolosnya senyawa yang tidak diinginkan dari darah ke dalam otak.²⁵

Migrasi leukosit trans-endothelial melalui BBB yang sudah berubah ini merupakan bentuk terjadinya penyakit neuroimunitas; leukosit ditemukan dalam jumlah besar di otak diikuti oleh trauma dan penyakit neurodegeneratif lainnya. Masuknya leukosit ke otak ini masih belum jelas, apakah melalui *tight junction*, pori, atau vakuola di sel endotelium atau melalui sejumlah mekanisme. Masuknya senyawa melewati BBB terjadi ketika beberapa tipe sel (sel darah, sel endotelium, dan/atau glia) mengalami aktivasi. Sel endotelium vaskular pada yang terinflamasi mengalami sejumlah perubahan morfologi dan fungsi, termasuk peningkatan permeabilitas, hipertrofi, dan akumulasi organel intraseluler serta proliferasi. Paparan endotelium terhadap sitokin proinflamasi mengganggu BBB dengan cara merusak susunan persimpangan sel-sel, menurunkan

penghalang terhadap zat terlarut di otak dan meningkat migrasi serta adhesi leukosit pada endotelium.²⁵



Gambar 6. Paparan Nikotin Mengubah Fungsi BBB.

Keterangan: Nikotin menurunkan ekspresi ZO1 yang merupakan komponen kritis sejumlah protein *tight junction* dan transporter Na, K, 2C sehingga mengubah homeostasis otak.²⁵

Paparan asap rokok, baik pada perokok aktif maupun pasif berhubungan dengan sejumlah perubahan fisiologis vaskular yang memicu pada patogenesis penyakit serebrovaskuler. Sebagai contoh, nikotin yang ada di asap tembakau memiliki efek negatif terhadap *tight junction* dan transporter Na^+K^+2C yang ada di permukaan luminal sawar darah otak. Peningkatan viskositas darah akibat asap rokok memicu perubahan aliran darah, mengganggu kesatuan mikrovaskulatur otak, khususnya pada *tight junction* inter-endotelium yang sudah mengalami perubahan. ROS memicu oksidasi *Low-Density Lipoprotein* (LDL) yang menyebabkan perlukaan sel dan pembentukan lesi atherosklerotik. Pada BBB, ROS menginduksi pinositosis dan meningkatkan aktivitas transitis melewati endotelium sawar darah

otak akibat modifikasi *tight junction*, mengaktivasi *matrix metalloproteinases* (MMPs) lokal dan mendegradasi membran basal. ROS dan nikotin bertindak sinergis dengan stimulasi sistemik berbahaya lain misal hiperperfusi pembuluh darah otak sehingga memperparah kerusakan fungsi dan integritas BBB dan memicu kerusakan otak sekunder.²⁵ NO yang dihasilkan asap rokok memengaruhi viabilitas BBB. NO menghambat regulasi dinamis fungsi BBB. Melalui proses reduksi NO diubah menjadi nitrit peroksida, sementara pembentukan NO mengalami inaktivasi sehingga dihasilkan anion superoksida yang bersifat radikal dan memicu inflamasi. Asap rokok mengubah kadar NO dengan menurunkan aktivitas eNOS dan memicu produksi iNOS yang menjadi awal perkembangan penyakit vaskulopatenik seperti atherosklerosis, trombosis, dan iskemia.²⁵

Pengaruh Perokok Pasif terhadap Aktivitas Saraf Otonom

Reseptor asetilkolin nikotik ditemukan pada sistem saraf pusat, ganglia saraf otonom, dan *neuromuscular junction*. Paparan akut asap rokok menyebabkan pelepasan katekolamin dari bagian akhir (terminal) saraf adrenergik. Pada manusia, paparan nikotin menyebabkan peningkatan tekanan darah dan detak jantung, yang mencapai puncaknya setelah 5–10 menit setelah paparan. Rekaman mikroneurografik otot post-ganglionik menunjukkan peningkatan aktivitas saraf simpatik akibat pelepasan katekolamin pada bagian terminal saraf adrenergik.²⁶

Variabilitas detak jantung (*Heart Rate Variability*, HRV) digunakan sebagai tolak ukur resiprokal yang sangat dipengaruhi oleh saraf simpatik dan rangsangan vagal ke jantung. HRV dapat diukur secara kuantitatif menggunakan analisis waktu atau frekuensi. Penurunan HRV menjadi prediktor peningkatan mortalitas terkait infark miokard dan ketidakseimbangan simpatovagal terhadap simpatik (predominan) yang kemudian diikuti oleh penurunan aktivitas vagal. Paparan nikotin akut dapat menurunkan HRV, akibat timbulnya ketidakseimbangan rangsang simpatovagal jantung terhadap peningkatan aktivitas saraf simpatik. Kadar

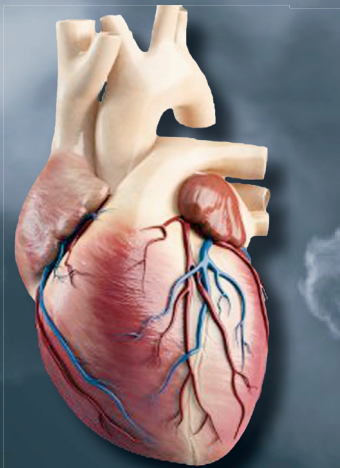
katekolamin plasma, tekanan darah, dan detak jantung juga meningkat secara akut.²⁶

Pengaruh Paparan Asap Rokok terhadap Sindrom Metabolik

Paparan asap rokok secara signifikan meningkatkan faktor risiko beberapa penyakit kronis seperti kanker, penyakit paru, serta penyakit kardiovaskuler akibat potensi terjadinya sindrom metabolik. Pengaruh asap rokok terhadap kejadian sindrom metabolik tergantung pada gender. Pada laki-laki, terdapat hubungan positif antara paparan asap rokok dengan risiko 1,26 kali lebih besar, 95% CI: 1.10-1.44²⁷.

Studi menunjukkan adanya hubungan antara paparan asap rokok dengan inflamasi dan penyakit arteri perifer pada komunitas dewasa. Pada suatu studi yang melibatkan 5.032 orang sehat, ditemukan hsCRP dan IL-6 orang yang terpapar asap rokok ≥ 12 jam/minggu masing-masing 1,13 dan 1,04. Prevalensi penyakit arteri perifer juga dilaporkan berhubungan dengan terdeteksinya kotinin di dalam urine, dengan OR 2,10 kali.²⁸

Nikotin merupakan komponen yang berbahaya yang dilepaskan oleh asap rokok. Reseptor nikotik asetilkolin (nAChRs) secara luas diekspresikan di sistem saraf pusat dan saraf tepi. Sebagai gerbang ligan saluran ion, nikotin memediasi transmisi neurotransmiter sinaptik secara cepat di bagian *neuromuscular junction* dan ganglia melalui ikatan dengan nAChRs. Kondisi ini secara langsung maupun tidak langsung menambah pelepasan beberapa neurotransmitter penting dan hormon, seperti *Arginine Vasopressin (AVP)*, *Corticotropin-Releasing Hormone (CRH)*, *Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH)*, *Growth Hormone (GH)*, Dopamine (DA), serotonin, glutamat, dan *γ -aminobutyric acid* di susunan saraf pusat, asetilkolin di susunan saraf pusat dan saraf tepi, epinefrin dan norepinefrin oleh medula adrenal, dan kortison oleh korteks adrenal. *Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis (HPA)* dan *Renin-Angiotensin-Aldosterone Sistem (RAAS)* juga mengalami perubahan akibat paparan asap rokok.²⁷

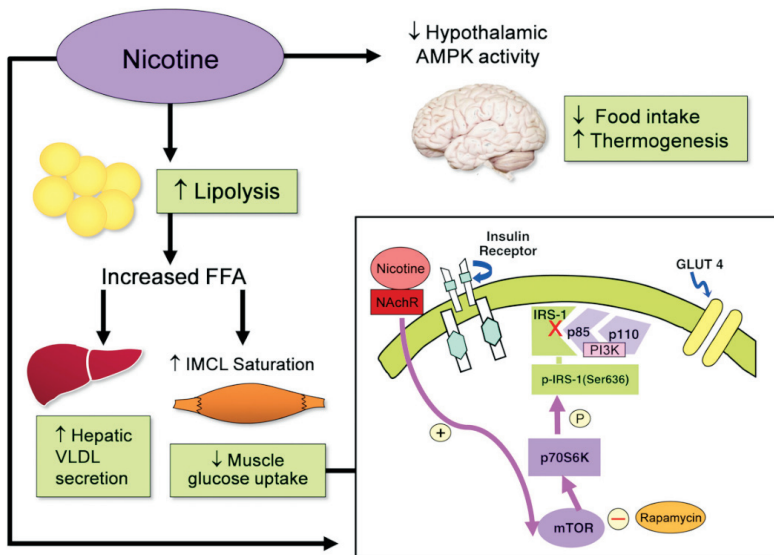


2 Pengaruh Nikotin terhadap Metabolisme

Nikotin merupakan salah satu zat alkaloid yang ditemukan di tembakau. Kandungan nikotin pada sebuah batang rokok dapat berkisar antara 15–95%. Selama merokok, 1–1,5 mg nikotin diserap secara sistemik oleh perokok. Bentuk nikotin di ada dalam tembakau merupakan bentuk (S)-isomer levoroter, hanya 0,1–0,6% dari total nikotin selain (R)-nikotin. Selain nikotin, alkaloid lain yang ditemukan dalam rokok yaitu nornikotin, anatabin, dan anabasin.²⁹

Nikotin disuling dari pembakaran tembakau dan terbawa pada *droplet tar* (juga disebut partikulat) yang dihirup. Penyerapan nikotin melintasi membran biologis tergantung pada pH. Nikotin merupakan basa lemah dengan pK_a 8.0. Dalam keadaan terionisasi, seperti dalam lingkungan yang bersifat asam, nikotin tidak dapat dengan cepat melintasi membran. pH asap dari pembakaran tembakau yang dikeringkan dengan cara kering-panas

(*flue-cured*), bersifat asam (pH 5,5–6,0). Pada pH ini, nikotin mengalami ionisasi primer. Akibatnya, penyerapan bukal nikotin dari pembakaran asap tembakau hanya sedikit, bahkan ketika asap ditahan di rongga mulut. Asap dari pembakaran tembak au yang dikeringkan dengan cara kering-jemur (*sun-cured*) lebih bersifat basa (pH 6,5 atau lebih tinggi), sehingga terdapat cukup banyak nikotin yang tidak mengalami ionisasi. Asap dari produk ini diserap dengan baik melalui mulut. Baru-baru ini diduga pH partikulat asap rokok lebih tinggi dari yang diduga sebelumnya, dan dengan demikian, kandungan nikotin yang dilepaskan juga lebih besar dan diserap di paru-paru dengan cepat.²⁹



Gambar 7. Pengaruh Nikotin terhadap Metabolisme.

Keterangan: Nikotin menghambat aktivitas protein kinase (AMPK) hipotalamik, mengurangi asupan makanan, dan meningkatkan thermogenesis. Nikotin meningkatkan lipolisis dan meningkatkan pengiriman FFA ke hati dan otot rangka. Efek nikotin ini terkait dengan peningkatan sekresi VLDL hati dan saturasi *Intramyocellular Lipid* (IMCL) serta resistansi insulin perifer. Nikotin meningkatkan aktivitas mTOR/p70S6 K dalam *myotubes* L6 dalam kultur sel terkait dengan peningkatan fosforilasi IRS-1 Ser636 dan pengurangan penyerapan glukosa yang terstimulasi insulin, dan penghambat mTOR rapamycin menghambat efek nikotin ini.³⁰

Nikotin dapat meningkatkan ekspenditur energi yang dimediasi oleh sistem saraf parasimpatik,³⁰ juga mampu mengurangi nafsu makan sehingga paparan dengan nikotin dapat menurunkan berat badan. Namun pada perokok berat nikotin justru meningkatkan berat badan dan meningkatkan resistansi insulin sehingga terjadi pengumpulan lemak di perut.³¹ Nikotin mampu meningkatkan perpindahan lemak dengan cara meningkatkan fluks asam lemak bebas (*Free Fatty Acid*, FFA) dan gliserol akibat lipolysis yang diinduksi oleh nikotin. Asap rokok meningkatkan sampainya FFA ke liver, meningkatkan re-esterifikasi FFA di hepar dan meningkatkan sekresi VLDL.³⁰

Nikotin secara langsung menghambat aktivasi AMPK dan meningkatkan aktivitas jaringan adiposa cokelat (*brown adipose*) melalui sistem saraf simpatik. Paparan nikotin pada mencit meningkatkan lipolisis, menurunkan aktivitas lipoprotein lipase di jaringan adipose, namun meningkatkan aktivitasnya di jaringan otot. Nikotin menyebabkan resistansi insulin otot rangka dengan meningkatkan fosforilasi IRS-1 Ser636 yang memengaruhi metabolit lipid asil ko-A rantai panjang dan seramid.

Observasi pada mencit yang dipapar nikotin menunjukkan terjadinya distorsi dan perubahan degeneratif pada morfologi pankreas dengan penurunan serum laktat dehidrogenase (LDH) dan glucose-6-phosphate dehidrogenase (G-6-PDH)³². Penelitian pada tahun 1961 menunjukkan kemampuan nikotin dalam menghambat oksidasi piruvat dengan menghambat kerja enzim piruvat dehidrogenase dan mampu meningkatkan produksi panas tubuh, konsumsi oksigen, metabolisme, dan gula darah.³¹

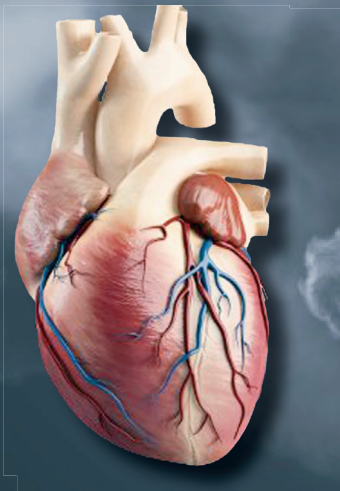
Penelitian terbaru menunjukkan 23 jenis metabolit lemak yang menjadi biomarker nikotin, dan menunjukkan peningkatan regulasi pada perokok, kecuali *acyl-alkyl-phosphatidylcholines* (misal plasmalogen). Rasio plasmalogen dengan diasil-fosfatidil kolin mengalami penurunan, dengan regulasi oleh enzim *alkylglycerone phosphate synthase* (alkyl-DHAP) pada jalur lipid dan *glycerophospholipid*. Penurunan plasmalogen ini diikuti penurunan regulasi gen pengatur sintesis alkyl-DHAP (AGPS).³³ Penelitian sebelumnya melaporkan kemampuan anti cholinesterase dan menekan sintesis asetilkolin pada nikotin.³¹

Studi komprehensif profil metabolit yang dikenal dengan istilah metabolomik, dapat mendeteksi perubahan jaringan metabolik yang dialami oleh organisme di bawah kondisi fisiopatologi yang berbeda. Teknologi ini banyak digunakan untuk mengetahui pengaruh asap rokok *mainstream* terhadap metabolomik pertumbuhan sel epitel paru-paru manusia secara *in vitro* (Tabel 1).²

Tabel 1. Interpretasi biologis disregulasi metabolik pada paru-paru yang terpapar asap rokok secara akut dan subkronik.

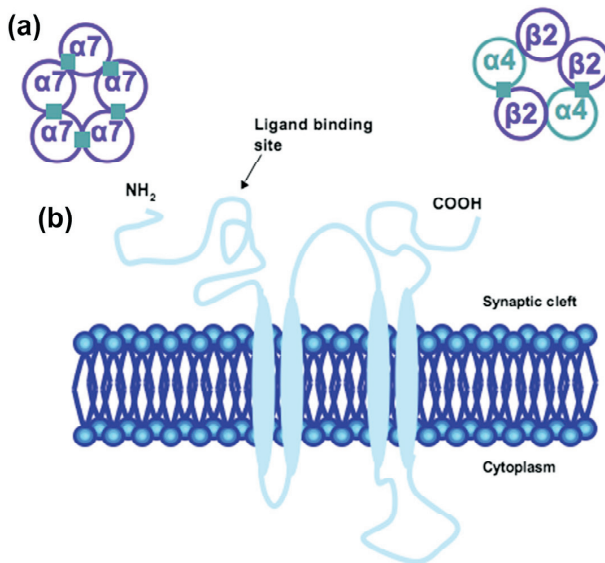
Metabolites	Biological roles (structural and reactants)	Effect of exposure (day)			
		1	3	8	21
fumarate, citrate, malate	TCA cycle intermediates	■		■	
glucose-6-phosphate, fructose-6-phosphate	glycolysis	■	■	■	■
lactate	Energy metabolism	■			
3-hydroxybutanoic-acid (ketone bodies)	Energy metabolism				
ribose, ribose-5-phosphate, ribulose-5-phosphate	Pentose phosphate pathways			■	■
oleic acid, linoleic acid, arachidonic acid and palmitoleic acid	Unsaturated free fatty acids	■			
1-mono-olein, 2 mono-olein, glycerol-3-galactoside, glycerol	Membrane lipids (galactolipids)				
cholesterol, squalene	Cholesterol biosynthesis/surfactant			■	■
leucine and 2-ketoisocaproic acid	Leucine degradation			■	■
threonic acid	Ascorbate metabolism (Oxidative. Stress)			■	■
cytidine di-phosphate	Lipids in lung surfactant/Nucleotides		■		
beta-alanine	Pyrimidine salvage	■		■	■
hypoxanthine, xanthine, uric acid, Inosine	Nucleotide metabolism, xanthine-oxidase,			■	■
alanine, valine, phenylalanine, tryptophan, aspartate	Amino acid, protein synthesis, elastin components			■	■
oxoproline, glutamate, glutathione	Glutathione metabolism	■			
taurine	Taurine uptake, antioxidant			■	■
hydroxyproline	Collagen component	■		■	■
inositol, inositol-monophosphate	inositol phosphatase activity, surfactant system component	■			
n-actyl hexosamine	Glycosaminoglycan component				■

Keterangan: Jalur yang diubah dan mekanisme biologis ditandai dengan sel yang terisi.²



3 Nikotin dan Neuron

Nikotin mencapai otak dalam 8 detik setelah terhirup, hampir sama dengan injeksi intravena. Rokok mengandung 1–2% nikotin pada asap *mainstream* (25% total nikotin di dalam rokok). Nikotin, rokok, dan produk tembakau memengaruhi jalur mesokortikolimbik, yaitu jalur paling besar di otak untuk “reward” dan penguatan adiksi obat serta rangsangan yang bersifat “reward”. Jalur ini memiliki badan sel di dalam ventral tagmental area (VTA) dan meluas ke *Nucleus Accumbens* (nAcb) dan korteks prefrontal. Efek adiksi berkaitan dengan pelepasan dopamin di bagian nAcb diikuti oleh stimulasi di jalur ini yang berhubungan dengan “rewarding”, penguatan dan inisiasi penyalahgunaan obat. Nikotin dan asap rokok menginduksi peningkatan kadar dopamin di dalam nAcb melalui ikatan nikotin dengan reseptor asetil kolin (nAChRs) di dalam VTA.²⁰

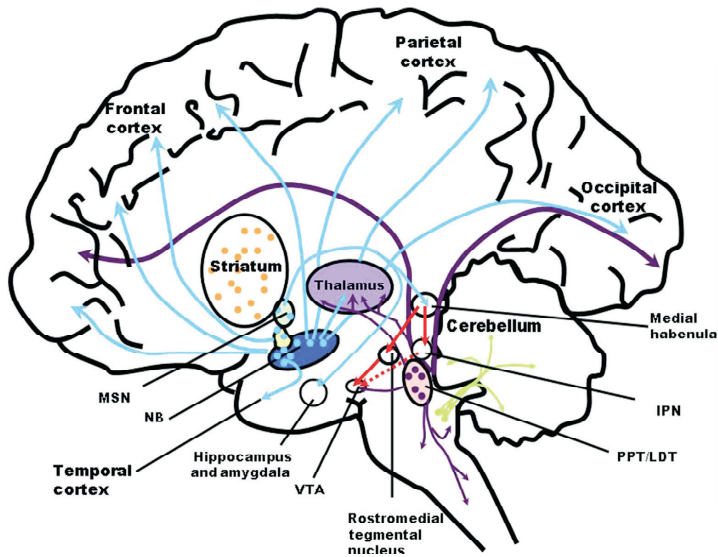


Gambar 8. Struktur Reseptor Nikotinic Asetil kolin nAChR.

Keterangan: Reseptor nicotinic asetil kolin nAChRs disusun dari 5 subunit yang bersifat homomerik (α) atau heteromerik (α/β). (a) Susunan subunit di neuron homomerik $\alpha 7$ -nAChRs dan heteromerik $4\beta 2$ -nAChRs. (b) satu subunit nAChR terdiri atas: (1) domain terminal ekstraseluler N yang besar dan C yang kecil, (2) empat domain transmembran (M1-M4), dan (3) putaran sitoplasmik yang panjang antara M3 dan M4.³⁴

Jalur dopaminergik nigrostriatal yang terdiri atas neuron-neuron yang meluas dari substantia nigra ke dorsal striatum (dStr) juga berhubungan terhadap ketergantungan rokok. Sementara jalur mesokortikolimbik merupakan jalur monoaminergik untuk serotonin dan norepinefrin. Selain dopamin, serotonin juga terlibat dalam proses "reward" dan mendapat pengaruh stimulasi pada nikotin. Badan sel neuron serotonergik berada di nukleus raphe dorsal dan meluas ke dStr, sementara norepinefrin neuron meluas dari locus coeruleus ke dStr, hipokampus, dan korteks prefrontal. Mirip dengan dopamin, nikotin menginduksi pelepasan serotonin dalam dStr dan norepinefrin ke dalam korteks prefrontal, hipokampus, dan dStr. Pelepasan monoamin ke dalam sinaps menghasilkan ikatan dengan neurotransmitter reseptor dan menyebabkan sinyal merambat ke neuron yang bersebelahan, selanjutnya mengalami terminasi dengan cara pengambilan ulang oleh transporter monoamin atau didegradasi oleh

enzim monoamin oksidase (MAOs). Kesatuan jalur monoaminergik ini sama seperti sistem lainnya seperti opioid, glutamate, dan γ -aminobutyric acid (GABA) menghasilkan perubahan yang meluas di dalam neurokimia dalam merespons paparan asap rokok.^{20,34}



Gambar 9. Sistem Kolinergik Utama di Otak Manusia.

Keterangan: Dua jalur utama melebar ke bagian-bagian otak yang berbeda: (1) neuron kolinergik di bagian basal otak depan (biru, termasuk nukleus basalis (NB) dan medial septal nucleus (MSN)) dan (2) pedunculopontin (PPT) – neuron lateral dorsal tegmental (LDT) (ungu). Neuron kolinergik lainnya termasuk striatal interneurons (oranye) dan vestibular nuclei (hijau). Hubungan yang diduga dari jalur habenula – interpedunkular (IPN) ke sirkuit “reward” ditunjukkan dengan warna merah. Sirkuit ini kemungkinan didominasi oleh GABA/neuron glutamat, dengan hipotesis perluasan dari IPN ke area ventral tegmental (VTA) yang pada gambar ditunjukkan oleh garis putus-putus merah.³⁴

RESEPTOR NIKOTINIK ASETILKOLIN

Nikotin menunjukkan pengaruhnya di otak melalui ikatan dengan nAChRs yang tersusun atas sejumlah subunit α dan β , masing-masing susunan memiliki properti yang berbeda, termasuk perbedaan di tingkat ekspresi, lokasi, dan afinitas ikatan dengan nikotin. Di otak, subunit $\alpha 4\beta 2$ nAChR

ditemukan melimpah dan memiliki regulasi yang meningkat mengikuti paparan nikotin di otak mencit. Ekspresi subunit $\alpha 4$ ataupun $\beta 2$ di dalam otak penting untuk pengaruh “reward” nikotin. nAChRs $\alpha 4\beta 2$ di dalam *Ventral Tegmental Area* (VTA) bertanggung jawab dalam stimulasi nikotin, sementara subunit $\alpha 4\beta 2$ yang diekspresikan di dalam neuron GABAnergik di dalam VTA bertanggung jawab dalam terganggunya sinyal kolinergik endogen. Pada manusia sejumlah gen yang mengkode $\alpha 5$, $\alpha 3$, dan $\beta 4$ nAChRs ditemukan meningkat karena adiksi (ketergantungan) terhadap tembakau. Reseptor $\alpha 3$ nAChRs berperan penting dalam mengatur pengaruh stimulasi nikotin melalui transmisi DA di dalam nAcb dan striatum, sementara subunit $\alpha 6$ di striatum bertanggung jawab dalam menstimulasi pelepasan DA. Sementara itu partikulat rokok memiliki pengaruh langsung maupun tidak langsung pada pengaturan masing-masing sub unit nACRHR dan ikut serta dalam adiksi rokok.²⁰

Pada manusia, terdapat dua tipe umum nAChR di dalam sistem saraf pusat, yaitu:

1. Subunit standar ($\alpha 2$ – $\alpha 6$ dan $\beta 2$ – $\beta 4$) yang membentuk reseptor nAChR kombinasi.
2. Subunit ($\alpha 7$ – $\alpha 9$) mampu membentuk nAChR homomerik yang dapat dihambat oleh α -bungarotoksin. Subunit $\alpha 7$ ditemukan melimpah di dalam susunan saraf pusat mamalia, $\alpha 9$ -nAChR terdapat di dalam telinga bagian dalam.³⁴

nAChR dapat dikategorikan berdasarkan gen dan letak kromosomnya. Gen $\alpha 2$ -7, dan gen $\beta 2$ -4 diekspresikan di susunan saraf pusat manusia, sementara $\alpha 1$ dan $\beta 1$, Δ , dan ϵ diekspresikan di otot. $\alpha 8$ ditemukan di jaringan anak ayam. $\alpha 5$ dan $\beta 3$ merupakan subunit pembantu sehingga sering ditemukan dalam kombinasi dengan yang lain. $\alpha 10$ dan $\beta 9$ saling berkombinasi.³⁴

LOKASI RESEPTOR NIKOTINIK NRCHA

Kebanyakan nAChR terletak pada neuron presinaps dan post-sinaps, terdistribusi di preterminal, akson, dendrik, dan somatik. Lokasi nAChR nikotin menyebabkan perubahan intraseluler melalui berbagai mekanisme dan dapat memengaruhi cara mereka memodulasi aktivitas seluler dan transmisi sinyal. Aktivasi nAChR menginisiasi sinyal Ca^{2+} baik secara langsung maupun tidak langsung, yang berpotensi melepaskan neurotransmitter melalui mekanisme:

1. Influx Ca^{2+} langsung melalui aktivitas nAChR dalam jumlah kecil,
2. Memicu induksi Ca^{2+} sehingga melepaskan Ca^{2+} dari penyimpanan intraseluler,
3. Aktivasi nAChR yang selanjutnya menyebabkan depolarisasi membran yang mengaktifkan saluran ion Ca^{2+} bertekanan tinggi di bagian terminal presinaps.³⁴

Ketiga mekanisme ini menyebabkan peningkatan kadar Ca^{2+} melalui aktivitas nAChR di bagian terminal presinaps yang selanjutnya memicu pelepasan neurotransmitter. Presinaps nAChR $\alpha 7$ dan $\beta 2$ memodulasi rangsangan pelepasan asam amino melalui mekanisme seluler yang berbeda. Stimulasi presinaps nAChR $\alpha 7$ memicu pelepasan kalsium yang diinduksi oleh Ca^{2+} (*Ca²⁺-Induced Calcium Release, CICR*), namun ketika menstimulasi nAChR non- $\alpha 7$ membutuhkan *Voltage-Operated Calcium Channels (VOCC)* pada studi kultur sel PC12. Pengaruh keseluruhan aktivitas nAChR meningkatkan kalsium intraterminal dan memicu pelepasan neurotransmitter.³⁴

Paparan nikotin secara kronis memengaruhi fungsi presinaps subtipe nAChR, yang mengatur pelepasan noradrenaline (NA), glutamate (GLU), DA, dan asetilkolin (Ach) serta reseptor non-nikotinik seperti N-methyl-d-aspartate (NMDA) dan amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid (AMPA). Perubahan yang terjadi setelah paparan kronik nikotin bisa menghasilkan modifikasi penting respons terintegrasi nikotin itu sendiri maupun dari respons fisiologis normal Ach.

$\alpha 7$ nACRs ditemukan di neuron piramidal di dalam hipokampus, sehingga ikut berperan dalam mengatur pelepasan neurotransmitter dan juga ikut berperan penting dalam respons postsinaps. Ditemukan nAChR di post-sinaps di dalam striatum dan VTA yang berperan dalam penguatan dan pengkondisian yang berhubungan dengan rokok melalui pengaturan sinyal GABA dan GLU di neuron presinaps.³⁴

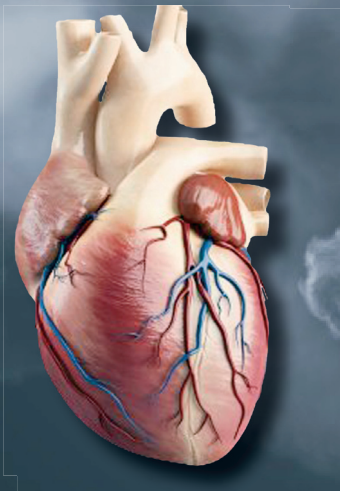
nAChR yang terletak di bagian preterminal sebelum terminal presinaps secara tidak langsung memengaruhi pelepasan neurotransmitter dengan mengaktivasi saluran ion berkekuatan listrik dan secara potensial memulai potensi aksi. nAChR di bagian preterminal ini sangat kuat memengaruhi sinaps GABAergic. Aktivasi nAChR preterminal menyebabkan depolarisasi membran secara lokal, sehingga mengaktifkan saluran ion yang secara langsung memediasi influks kalsium presinaps dan menyebabkan pelepasan GABA.³⁴

MEKANISME KERJA RESEPTOR NIKOTINIK NACHR

Asetilkolin (Ach) bertindak sebagai pengatur aktivitas di sistem susunan saraf pusat, antara lain pada korteks dan thalamus. Ach berperan penting dalam mengatur gairah, perhatian, dan mendeteksi tanda-tanda lingkungan yang berlebihan. Setelah berikatan dengan Ach, saluran ion nAChR distabilkan dengan pembukaan konformasi membentuk pori selama beberapa milidetik. Pori yang terbentuk di reseptor akan menutup dalam kondisi istirahat atau tertutup dalam kondisi tidak peka sehingga tidak merespons Ach atau agonisnya selama beberapa milidetik. Setelah terbuka, nAChR mengambil kation dan menyebabkan depolarisasi lokal di membran, menghasilkan sinyal ionik intraseluler. Umumnya aliran listrik dalam sinyal didominasi oleh Na^+ dan K^+ . namun Ca^{2+} juga ikut berperan, tergantung subtype reseptor nikotinik yang ada.³⁴

Aktivasi nAChR membuat Ca^{2+} influx ke dalam sel yang sedang beristirahat menyebabkan terjadinya perubahan kondisi metabolik sehingga sel mempersiapkan kondisi “responsif” dalam menerima stimuli yang datang. nAChR tidak hanya berperan dalam transmisi sinaps, namun juga

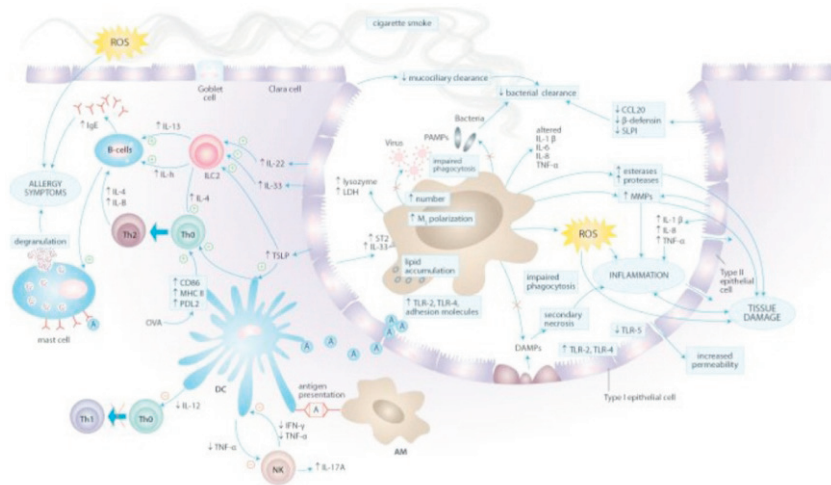
mengatur kadar kalsium seluler yang terlibat dalam aktivasi dan pengaturan saluran ion lainnya, perangsangan (eksitabilitas), sekresi, motilitas dan migrasi, ekspresi gen, diferensiasi sel, dan *survival*. Influx Ca^{2+} presinaps diperlukan untuk mengaktifkan proses pelepasan baik dari aktivasi sekunder saluran ion Ca^{2+} (dipicu oleh depolarisasi yang diinduksi oleh nAChR), atau secara langsung melalui saluran nAChR itu sendiri. Kinetik aktivasi penutupan dan ketidakpekaan nAChR dipengaruhi oleh sekuens asam amino di dalam subunit.³⁴



4 Perubahan Immunologis terhadap Sel Epitelium Paru

Paru-paru merupakan organ yang terpapar langsung dengan antigen lingkungan termasuk patogen, alergen, dan toksin seperti asap tembakau. Sejumlah mekanisme pertahanan inang, baik respons imun *innate* maupun adaptif, berkembang, dan menyediakan perlindungan melawan agen penyebab penyakit. Paparan kronik terhadap asap tembakau mengubah sistem imun proses inflamasi di paru-paru, menyebabkan perubahan imun humoral dan respons imun yang dimediasi oleh sel. Pengaruh asap rokok terhadap respons imun bervariasi dan bersifat dualisme—pro inflamasi dan immunosupresif, tergantung pada perbedaan lama paparan, dosis/konsentrasi paparan, usia, gender, suku/ras, hingga status sosio-ekonomi. Jumlah partikulat total yang dihirup (*Total Particulate Matter/TPM*) memiliki pengaruh yang besar dalam merespons paparan asap rokok. Diketahui TPM dalam jumlah rendah mengaktifkan senyawa xenobiotik dan mekanisme

detoksifikasi, dan pada konsentrasi yang tinggi menyebabkan tambahan respons imun yang memicu kerusakan jaringan. Hal ini membuat kebanyakan studi menggunakan hewan coba atau sel (studi *in vitro*) daripada manusia.²³



Gambar 10. Imun Respons Lokal Paru-Paru.²³

Asap rokok memicu inflamasi dengan menginduksi produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 dan *Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor* (GM-CSF), dan meningkatkan akumulasi sel imun di saluran pernapasan. Sejumlah penelitian *in vitro* terhadap paparan nikotin menunjukkan penurunan produksi IL-6, IL-8, dan IL-10. Kemampuan nikotin dalam jalur immunosupresif ini berhubungan dengan aktivasi reseptor nikotinic asetilkolin di makrofag, sel T dan sel B. Aksi immunosupresif ini juga menekan respons Th1 dan Th17 dengan pergeseran timbal balik terhadap. Kondisi ini diperumit dengan senyawa yang menunjukkan komponen baik pro inflamasi dan immunosupresif seperti acrolein yang merupakan senyawa lain turunan tembakau yang jika terhirup akan memicu respons hipersensitivitas saluran pernapasan dan juga menstimulasi akumulasi neutrofil di saluran pernapasan sehingga ikut ambil bagian dalam toleransi imun.²³

SEL EPITEL SALURAN RESPIRASI

Epitelium saluran respirasi berperan sebagai perlindungan pertama melawan gangguan lingkungan, dalam hal ini patogen, partikel berbahaya, dan alergen. Namun demikian epitelium saluran pernapasan tidak hanya bertindak sebagai penghalang fisik yang menghambat penetrasi material yang berpotensi membahayakan tapi juga berperan penting dalam mengatur keseimbangan cairan, metabolisme dan membersihkan agen inhalasi dan regulasi respons imun dan inflamasi dengan mensekresi mediator inflamasi serta merekrut sel imun.²³

Dalam hal sensitisasi alergi terhadap antigen yang terhirup, epitelium saluran napas mampu mengenali allergen melalui ekspresi *pattern recognition receptors* (PRRs) dan meningkatkan respons imun bawaan (innate). Epitelium saluran napas terdiri dari sejumlah tipe sel epitel yang terspesialisasi seperti sel silia, mukosa, goblet, sel Clara, sel basal di dalam epitelium bronkial, dan sel tipe I serta tipe II di dalam epitelium alveolar. Dalam membentuk penghalang yang bersifat *impermeable*, sel-sel ini bergabung dengan simpangan yang erat, ketat, dan teratur yang membentuk *Apical Junctional Complex* (AJC). Penghalang fisik juga dijaga oleh penghalang mukosiliari yang terdiri dari silia, yaitu lapisan cairan perisiliar (sol) dan lapisan lendir (gel). Pembersihan mukosiliari dilengkapi dengan gerakan siliaris terorganisir yang menghilangkan polutan dan bahan partikulat yang terhirup dari bagian distal saluran pernapasan menuju faring. Asap rokok mendistorsi struktur dan fungsi sel epitelium dalam sejumlah mekanisme. Penelitian *in vitro* menggunakan model hewan coba menunjukkan resistensi saluran napas dan memertebal dinding saluran napas, meningkatkan jumlah mukosa yang disekresi oleh sel goblet dan sel mast. Penurunan jumlah sel Clara dan silia memicu penekanan sekresi sejumlah molekul antiinflamasi, imunodulator, dan antibakteri yang berperan sangat vital dalam pertahanan inang melawan patogen.²³

Pada penelitian lain, rokok menginduksi perubahan-perubahan, antara lain peningkatan permeabilitas epitelium saluran napas dan merubah pembersihan mukosiliari yang menyebabkan produksi berlebih epitelium, menurunkan siliogenesis, pemendekan ukuran silia, dan penurunan

frekuensi hentakan siliari. Peningkatan permeabilitas epitel berhubungan dengan perubahan struktur dan fungsi sitoskeletal dan AJC, di samping perubahan pada transport ion dan rendahnya resistensi transepitelium.²³

Gen yang terlibat dalam pembentukan “*tight junction*”, gen transport intraflagelar, dan gen yang berhubungan dengan silia diketahui mengalami penurunan regulasi di epitelium saluran pernapasan pada perokok aktif. Rokok juga berhubungan dengan ekspresi gen inti-MUC5AC yang merupakan bentuk predominan mucin di dalam saluran napas manusia yang dapat terlihat ketika terjadi respons akut terhadap gangguan lingkungan. Peningkatan ekspresi MUC5AC pada perokok aktif memicu hipersekresi mucus dan secara langsung merusak klirens mukosiliari. Asap rokok meningkatkan TLR-3 yang menstimulasi produksi MUC5AC di sel-sel epitel saluran napas melalui jalur *Extracellular Signal-Regulated Kinases* (ERK) yang berperan dalam stres oksidasi. Asap rokok mengubah respons inflamasi yang dihasilkan oleh sel-sel epitel dengan memodulasi produksi sejumlah sitokin pro inflamasi dan kemokin dengan mengumpulkan makrofag dan neutrofil, serta menyebabkan kerusakan terhadap jaringan paru-paru yang lebih parah melalui sejumlah jalur diantaranya protein kinase C (PKC), *Mitogen-Activated Proteinkinase* (MAPK), NF κ B dan *Activatory Protein-1* (AP-1).²³

Paparan asap rokok menyebabkan pelepasan IL-8, IL-1 β , *Chemoattractant Protein 1* (MCP-1), TNF α , *Soluble Intercellular Adhesion Molecule 1* (sICAM-1), dan GM-CSF. IL-8 merupakan neutrophil kemoatraktan yang sangat ampuh, IL-1 β menginduksi aktivasi makrofag dan pelepasan neutrofil dari tulang belakang melalui stimulasi produksi GM-CSF sehingga meningkatkan oksidatif pembakaran dan menyebabkan inflamasi jaringan di saluran napas. Kerusakan jaringan paru-paru juga diperberat oleh akumulasi neutrophil, monosit dan sel NK yang meningkatkan ekspresi MMP. Asap rokok menginduksi inflamasi neutrofil dan sintesis timik stromal limfopoetin (TSLP), yaitu aktivator sel dendritik (DCs) dalam polarisasi Th2. Sel epitel saluran napas merupakan sumber TSLP, IL-25, dan IL-33 yang menghasilkan produk *upstream* sitokin Th2 kanonikal: IL-4, IL-5, dan IL-13 sehingga menginduksi respons imun Th2. Karenanya

peningkatan TSLP merupakan mekanisme yang sangat berpotensi menyebabkan inflamasi alergi akibat paparan asap rokok.²³

MAKROFAG ALVEOLAR (*ALVEOLAR MACROFAG, AM*)

Makrofag alveolar (AM) ditemukan melimpah di ruang udara yang sehat, merupakan fagosit yang sangat kuat dan antigen yang ditemukan di paru-paru, bersama dengan sel epitel saling melengkapi membentuk pertahanan garis pertama melawan antigen dan agen yang berbahaya. Selain menjadi bagian dari pengawasan kekebalan tubuh, merespons terhadap infeksi dan pembersihan mikroba, AM juga berfungsi menghilangkan sampah seluler dan memelihara homeostasis jaringan paru dan mengatur resolusi inflamasi. Paparan asap rokok meningkatkan jumlah makrofag alveolar di saluran napas beberapa kali dan menginduksi perubahan morfologi dan fungsinya. Perubahan morfologi AM akibat paparan ini meliputi besar ukuran sel, peningkatan jumlah vesikel Golgi, RE, dan badan residu. Peningkatan ukuran sel secara parsial berpengaruh terhadap akumulasi lipid intraseluler. Setelah paparan dengan asap rokok AM mengakumulasi tetesan lipid untuk oksidasi lipid surfaktan, yang memicu terjadinya augmentasi IL-1 β dan produksi GM-CSF yang mengawali inflamasi paru-paru.³⁵

Asap rokok mengubah ekspresi molekul adhesi di permukaan AM pada perokok aktif. AM pada sputum perokok aktif mengekspresikan CD1b, CD14, CD54 dan CD71 dalam jumlah yang lebih besar daripada individu yang tidak merokok. CD11b dan CD14 berhubungan dengan pembatasan saluran pernapasan yang parah. Perubahan ini memengaruhi aktivitas metabolik, komunikasi interseluler, adhesi, proliferasi dan maturasi AM. Pada perokok, AM menunjukkan fase metabolisme istirahat yang lebih lama, mengalami peningkatan produksi lisozim dan peningkatan aktivitas laktat dehidrogenase, esterase, dan protease. Sementara makrofag menunjukkan fenotip plastisitas yang memungkinkan makrofag beradaptasi terhadap lingkungan tempat terpapar. Berdasarkan status aktivasinya dalam hal polarisasi sel T helper, makrofag dibagi menjadi 2, yaitu:

1. M1, diinduksi oleh interferon γ (IFN- γ) yang dihasilkan oleh limfosit Th1 dan sinyal TLR dan sitokin. Aktivasi M1 berperan dalam menyediakan properti antimicrobial, melepaskan sitokin pro inflamasi seperti TNF- α , IL-6 dan IL-12 yang mendukung lingkungan Th1.
2. M2. Pertukaran polarisasi M2 diinduksi oleh IL-4 dan IL-13. Makrofag M2 menunjukkan profil anti-inflamasi dan memproduksi sitokin anti-inflamasi seperti IL-10 dan TGF- β . Makrofag M2 terlibat dalam enkapsulasi dan penghancuran parasit, imunoregulasi, deposisi matriks, serta remodelling jaringan.³⁵

Paparan asap rokok menginduksi pola polarisasi makrofag yang unik ini, ditandai dengan penekanan gen M1 dan induksi gen M2. Pengaruh asap rokok terhadap polarisasi makrofag bersifat multifaset dan tidak terbatas pada perubahan di sitokin paru-paru saja. Sekresi *Protease Serine Member 31* (Prss31) turunan dari sel mast tulang belakang berhubungan dengan infiltrasi dan peningkatan polarisasi M2. Asap rokok juga tidak hanya berupa fenotip makrofag, tapi juga polarisasi monosit di dalam darah dan tulang belakang secara langsung. Perokok aktif mengalami peningkatan sitokin fenotip M2.³⁵

AM berpotensi menginduksi inflamasi dan merusak jaringan. Inflamasi paru-paru diperparah oleh adanya ketidak seimbangan protease/anti-protease, baik secara langsung dan tidak langsung merusak sel yang berhubungan dengan pelepasan intermediet O_2 aktif. Rokok menginduksi produksi dan aktivasi MMP yang bertanggung jawab terhadap degradasi matriks ekstraseluler, dan mengubah produksi inhibitor biologisnya, yaitu *Tissue Inhibitors of MMPs* (TIMPs), yang dilepaskan oleh AM. Ketidakseimbangan MMP-9 dan MMP-12 menyebabkan penurunan perbaikan jaringan paru-paru yang menjadi penyebab emfisema. AM juga menyebabkan peningkatan oksidan seperti O_2^- dan H_2O_2 . AM juga berpotensi mengoksidasi sisi aktif enzim $\alpha 1$ -antitripsin yang merupakan enzim elastase antineutrofil di saluran pernapasan bagian bawah. Kondisi enzim $\alpha 1$ -antitripsin yang tidak aktif menyebabkan perlukaan paru-paru. Asap rokok juga memicu makrofag melepaskan IL-8 yang memfasilitasi inflamasi dan menekan fagositosis.³⁵

SEL DENDRIT (*DENDRITIC CELLS, DCS*)

Sel dendrit merupakan sel antigen yang penting, secara khusus dan khas berada di antara antar-muka sistem imun *innate* dan adaptif. Sel dendrit terdiri dari konvensional atau myeloid (mDC) dan plasmatisoid (pDC). Sel dendrit berperan dalam diferensiasi dan aktivasi antigen sel T spesifik dalam merespons patogen. Fungsi ini diperantarai oleh presentasi antigen, ekspresi molekul, dan sitokin yang dilepaskan dan distimulasi oleh sistem imun. Sel dendrit menentukan polarisasi respons sel T. Asap rokok memiliki kemampuan menurunkan jumlah DC di bagian mukosa bronkial. Pada perokok pasif yang terpapar jangka pendek menunjukkan peningkatan CD11b+ dan jumlah sel dendrit di cairan lavage bronkoalveolar, dan berhubungan dengan sensitisasi dan perkembangan asma. Paparan asap rokok mengubah maturasi dan fungsi sel dendrit. DC yang terpapar asap rokok mengalami defisit kapasitas stimulasi sel T, *myeloid differentiation factor 88* (MyD88), IL-10 dan IL-12. Maturasi DC di dalam nodus limfe mengalami kerusakan akibat paparan asap rokok, penurunan ekspresi MHC II di permukaan sel dan penurunan molekul kostimulator CD80 dan CD 86. DC seperti ini memiliki penurunan kemampuan dalam menginduksi produksi IL-2 oleh sel T. Kondisi ini mengurangi kemampuan dalam merespons infeksi dan menghambat penjagaan sel terhadap tumor.³⁵

Pada pengamatan menggunakan hewan coba, paparan asap rokok menghambat jebakan ekstraseluler neutrofil, yang mampu memicu kematangan pDC dan aktivasinya. Paparan asap rokok juga memiliki pengaruh terhadap respons DC terhadap infeksi. Baik mDC dan pDC mengekspresikan PRR sehingga memungkinkan mendeteksi adanya patogen. pDC mengekspresikan TLR-9 yang mampu mengenali invasi virus dengan DNA ganda, sehingga pDC penting dalam aktivitas imun antiviral. Terjadi augmentasi produksi IL-8 (kemoatraktan neutrofil) oleh paparan asap rokok, yang selanjutnya menekan pelepasan sitokin pro-inflamasi (TNF- α dan IL-6) setelah induksi LTR-9. Paparan ini juga melemahkan IFN- α yang merupakan protein kunci antiviral, yang diproduksi melalui penekanan jalur sinyal PI3K/Akt.

Asap rokok menurunkan regulasi ekspresi TLR-6 dan aktivasi *Interferon Regulatory Factor (IRF)-7* di bagian RSV pDCs. RSV menginduksi pelepasan IFN- α , IL-1 β , IL-10 dan CXCL10. Sitokin dan kemokin tersebut mengalami penghambatan di dalam pDC. Selain itu asap rokok juga mengubah kemampuan DC dalam respons dan anti-bakterial. Nikotin menurunkan kemampuan endosit dan fagosit pada DCs yang belum matang. Produksi IL-12, penginduksi respons Th12, ditemukan mengalami perubahan.³⁵

SEL NATURAL KILLER (NK)

Sel NK merupakan limfosit granular terbesar di tubuh kita. Kemampuannya mirip dengan limfosit sitotoksin, yaitu mensekresi perforin, granzyme, TNF- α dan IFN- γ , namun tidak dapat menyusun ulang reseptor sel T atau gen immunoglobulin. Sel NK bertanggung jawab sebagai pertahanan melawan agen mikroba dan pengawasan terhadap tumor yang dimediasi oleh kemampuan eksositosis granula yang tergantung pada Ca²⁺, protein sitotoksin (perforin dan granzyme) yang dilepaskan dari granula intrasitoplasma, interaksi dengan sel target konstitutif atau diinduksi oleh ekspresi FasL, apoptosis yang diinduksi oleh Fas independent Ca²⁺ (CD95 atau Apo 1) dan ikatan membran atau sitokin yang disekresi (misal TNF- α). CSE mampu menekan dan menstimulasi aktivasi sel NK. Pada perokok aktif, sel NK di darah tepi ditemukan menurun dan bersifat reversibel. Pada perokok jangka panjang, terdapat penurunan konsentrasi IL-6 intraseluler. Penurunan sitokin yang dikumpulkan oleh CD4+ menunjukkan paparan asap rokok jangka panjang dapat memengaruhi respons imun pada tingkat sistemik, dengan melibatkan sel NK.³⁵

Kondisi ini berpengaruh pada fungsi sitolitik NK dan kemampuan memproduksi sitokin inflamasi dalam merespons agen mikrobial. Asap rokok menekan induksi IL-15, sehingga melemahkan transduksi sinyal dan aktivator transkripsi fosforilasi STAT3 dan STAT5 dan menyebabkan kemampuan sitolitik sel NK berkurang atau *immunocompromized*. Asap rokok

juga menyebabkan perubahan sel NK, TNF- α , dan IFN- γ yang menyebabkan penghambatan produksi dan penurunan konsentrasinya.³⁵

NEUTROFIL

Asap rokok merupakan induktor yang berpotensi menyebabkan inflamasi neutrofil dan menyebabkan nekrosis di sel-sel epitelium bronkial dengan cara pelepasan DAMP dan sitokin pro-inflamasi. Hal ini terlihat dengan tingginya jumlah neutrofil baik pada studi menggunakan hewan coba maupun pada manusia yang mengalami asma setelah paparan asap rokok. Diketahui terjadi peningkatan ekspresi IL-17A, IL-6, IL-8 dan jumlah neutrophil di bagian saluran pernapasan yang mengalami inflamasi. Asap rokok juga mengubah aktivasi neutrophil dan kemotaksis yang menyebabkan perubahan respons imun, dan memicu pembentukan *Neutrophil Extracellular Traps* (NETs) yang penting dalam perlindungan bawaan inang dalam melawan mikroba. Paparan asap rokok mengubah ekspresi NETs.

PENGARUH ASAP ROKOK TERHADAP SISTEM IMUN ADAPTIF

Asap rokok memengaruhi aktivitas dan fungsi sel imun adaptif, diantaranya sel T helper (Th1, Th2, Th17), sel T regulator CD4+CD25, sel T CD8+, sel B, dan limfosit memori sel T dan sel B. Sel T limfosit berperan sentral dalam imunitas adaptif di dalam sel. Asap rokok memicu perubahan yang signifikan terhadap subtipe sel T di darah dan jaringan. Pada perokok aktif ditemukan sel T CD3+, CD4+ dan limfosit total yang tinggi. Hal yang sama ditemukan pada perokok pasif, berarti limfosit sangat sensitif dalam mengakumulasi pengaruh asap rokok. Pada perokok pasif remaja, ditemukan jumlah memori sel T CD3+ dan CD4+ menurun. Sementara subset sel T naif meningkat, yaitu CD4+CD45R dan CD3+CD45RA+. Penelitian lain menemukan subset Th17, CD8+ meningkat. Pada hewan coba mencit, IL-21+ Th17, dan IL-21R+DC8+ meningkat.

Pada cairan BAL ditemukan penurunan rasio CD4+/CD8+ namun rasio sel T Tc1/Tc2 ditemukan meningkat. Peningkatan rasio subset sel T Tc1/Tc2 karena augmentasi produksi IFN- γ . Set T CD8 dibagi menjadi 2 sub tipe, yaitu sel Tc1 yang dilepaskan oleh IFN- γ , sementara Tc2 dilepaskan oleh IL-4. Paparan kronis asap rokok menyebabkan peningkatan sel Th1 dan Th17 di cairan *Bronchoalveolar Lavage* (BAL), artinya terdapat peningkatan sel T CD3+ dan CD4+ termasuk sel Th17.

Sel T Limfosit

Sel T limfosit berperan sentral dalam memediasi sistem imun adaptif. Setelah pengenalan antigen oleh sel imun aktif dan menstimulasi sel T naif untuk berdiferensiasi menghasilkan sel T efektor predominan dan, sisanya, yaitu sel T memori serta sel T regulator (Treg).

Th1 dan Th2

Sel T tipe Th1 dan limfosit Th2 merupakan 2 tipe subset sel T CD4+ dengan fungsi timbal balik dan pola sitokin. Th1 memproduksi IFN- γ , IL-2 dan TNF- β yang mengaktifkan makrofag dan bertanggung jawab terhadap mediasi imunitas sel dan respons protektif fagosit. Sementara Th2 menghasilkan IL-4, IL-5, IL-10 dan IL-13 yang bertanggung jawab meningkatkan sintesis antibodi, aktivasi eosinofil dan menghambat beberapa fungsi makrofag, sehingga menghasilkan respons protektif fagosit independen. Terjadi ketidakseimbangan antara sel Th1 dan Th2 di paru-paru akibat paparan asap rokok. Paparan kronis menyebabkan peningkatan sel Th1 dan Th 17 pada cairan BAL dan mengalami inflamasi yang dimediasi oleh augmentasi Th2 di saluran pernapasan. Paparan asap rokok juga mengurangi tipe sel Th1 dan meningkatkan respons imun Th2. Augmentasi Th1 menyebabkan emfisema, sementara pertukaran respons imun dari Th1 ke Th2 menyebabkan alergi, seperti asma. Selain itu, paparan asap rokok mengubah deposisi antigen di paru-paru dan produksi IFN- γ , TNF- α , IL-12 dan RANTES sehingga menghambat pengumpulan sel Th1 terpolarisasi, namun meningkatkan respons Th2 CD4+IL-4. Paparan asap

rokok juga menghambat kemampuan sel-sel mononuklear memproduksi NO sehingga kemampuan memproduksi bakterisidal ditandakan, menyebabkan perburukan pertahanan inang terhadap serangan bakteri.

Th17

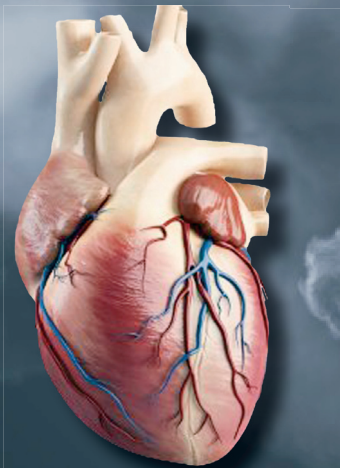
Sel Th17 merupakan subset sel T yang proinflamasi, yaitu sebagai penghasil IL-17. IL-17A merupakan sitokin pro-inflamasi dominan yang dilepaskan oleh sel Th17, yang menstimulasi ekspresi kemokin sekunder dan faktor pertumbuhan (*growth factors*) di sel epitelium dan mesenkim. Fungsinya yaitu memediasi pengumpulan neutrofil dan makrofag dengan aktivasi di jaringan paru-paru. Ekspresi IL-17A meningkatkan eosinofil dalam darah, sputum, dan bronchoalveolar lavage, dan meregulasi hiperreaktif terhadap metakolin. IL-17A juga mengaktifkan respons imun sel T terhadap allergen spesifik. Asap rokok meningkatkan jumlah sel Th17 di jaringan paru-paru dan darah perifer, sehingga meningkatkan jumlah IL-17 dan IL-21. Kondisi ini mendorong peningkatan regulasi produksi perforin dan granzyme B dalam sel T CD8+ yang juga meningkat, dengan kata lain sel Th17 berhubungan negative dengan sel T regulator (Treg) dan sinyal yang menyebabkan Th17 berdiferensiasi dan menghambat diferensiasi Treg. Peningkatan regulasi Th17 juga meningkatkan produksi sitokin IL-6, IL-17A dan IL-23 baik di jaringan paru-paru maupun darah tepi. Peningkatan Th17 akibat paparan asap rokok menginduksi dengan respons autoimun (COPD, psoriasis, RA).

Sel T regulator (*Regulatory T cells*, T_{regs})

Sel T_{regs} merupakan sub populasi sel T yang memodulasi sistem imun, menjaga toleransi terhadap self-antigen dan mencegah penyakit autoimun. T_{reg} bersifat immunosupresan dan umumnya menekan atau menurunkan regulasi efektor sel T dalam hal induksi dan proliferasi. Paparan asap rokok menyebabkan ketidakseimbangan sel T_{reg} pada pola fenotip, yaitu menurunkan regulasi sel Treg CD4+ CD25+ di cairan BAL. Penelitian lain menunjukkan peningkatan sel Treg (CD4+ CD25+).

Sel B

Sel B merupakan komponen sistem imun adaptif yang bertanggungjawab atas sekresi antibodi dan sitokin serta berperan dalam proses presentasi antigen. Asap rokok menekan perkembangan sel B, fungsi dan produksi imunoglobulin, juga menginduksi perubahan distribusi sel B. Pada pasien COPD jumlah sel B pada saluran pernapasan kecil mengalami peningkatan. Memori sel B mengalami penurunan, dan jumlah T_{reg} meningkat di darah tepi. Hal ini menunjukkan asap rokok berpotensi menghasilkan neo-antigen yang diturunkan dari jaringan paru-paru yang mengalami kerusakan atau komponen asap rokok dalam kondisi kronis. Rendahnya persentase sel B setelah paparan asap rokok akibat penekanan ketika proses diferensiasi pada tahap paling awal menyebabkan turunnya regulasi sel pre-B dan pro-B di tulang belakang menciit. Pada produksi imunoglobulin, asap rokok menurunkan regulasi IgA, IgG dan IgM di darah tepi dan ludah (saliva), namun tidak menekan produksi/sekresi IgE sehingga kadarnya meningkat dan meningkatkan risiko asma.



5 Patofisiologi Asap Rokok Pasif terhadap Kesehatan Jantung

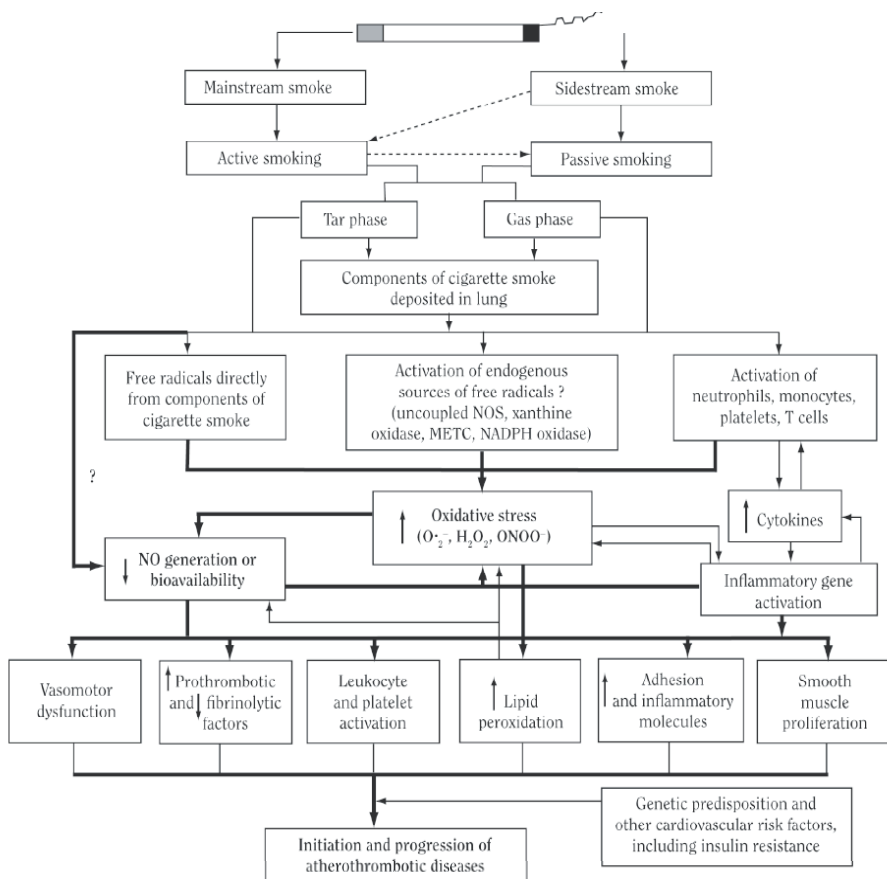
Asap rokok merupakan faktor utama insiden kematian karena penyakit kardiovaskular dan merupakan penyebab kematian yang dapat dicegah. Sekitar 1/3 populasi di Amerika meninggal karena rokok dengan penyakit kardiovaskular. Data global menunjukkan 10–30% penderita penyakit kardiovaskular meninggal karena asap rokok. Asap rokok memiliki pengaruh langsung terhadap semua fase proses perkembangan penyakit atherotrombotik, termasuk disfungsi endotelium, pembentukan plak dan destabilisasi, ketidak seimbangan faktor anti trombotik dan protrombotik serta memuncaknya kejadian kardiovaskular akut. Secara klinis asap rokok meningkatkan risiko penyakit jantung koroner (termasuk infark miokard dan kematian mendadak), penyakit serebrovaskular (stroke), penyakit arteri perifer, serta aneurisma abdominal.³⁶

Mekanisme perokok pasif memiliki risiko penyakit jantung atau kematian yang lebih besar didasari oleh perubahan aktivitas trombosit. Perokok pasif mengalami aktivasi trombosit darah, meningkatkan pembentukan trombus dan merusak lapisan arteri yang memfasilitasi perkembangan atherosklerosis. Aktivasi trombosit ini merupakan respons dari paparan asap rokok. Pada awalnya, aktivasi trombosit di antara perokok lebih tinggi daripada aktivasi pada perokok pasif, namun seiring dengan berjalannya waktu, terjadi sedikit peningkatan pada perokok pasif hingga aktivasi trombosit kedua kelompok tidak berbeda bermakna.⁵

Tabel 2. Pengaruh paparan asap rokok pada perokok pasif terhadap kesehatan jantung.⁵

Aktivasi trombosit
Disfungsi endotel
Inflamasi dan infeksi
Atherosklerosis
– Kadar HDL rendah
– Ketidakstabilan plak
– Peningkatan oksidasi LDL
Peningkatan stres oksidatif
Penurunan metabolisme energi
Peningkatan resistansi insulin
Hasil yang diukur
– Peningkatan ukuran infark
– Penurunan variabilitas detak jantung
– Peningkatan risiko penyakit jantung koroner

Paparan asap rokok jangka pendek secara signifikan meningkatkan tekanan darah sistole, meningkatkan jumlah trombosit dan eritrosit, meningkatkan aktivitas plasma alanin aminotransferase dan *glutamyl transpeptidase*, serta meningkatkan produksi ROS di jantung, ginjal, dan lipid peroksidasi di jantung, liver, dan ginjal.³⁷ Peningkatan ROS menyebabkan turunnya kadar anti-oksidan tubuh, dalam hal ini glutathione sehingga meningkatkan mortalitas sel yang tergantung dosis paparan dan durasi paparan melalui jalur apoptosis independen. Paparan jangka pendek (3 jam) menurunkan ekspresi glutathione peroksidase 2 dan 3, sementara glutathione reductase dan glutamate-cysteine-ligase meningkat.³⁷



Gambar 11. Pengaruh terhadap Sistem Kardiovaskular.⁸

Keterangan: Kotak dan panah tebal pada diagram alir mewakili kemungkinan mekanisme sentral dalam patofisiologi kompleks penyakit atherothrombotik yang dimediasi oleh merokok.

Singkatan. H₂O₂ = hydrogen peroxide; METC = mitochondrial electron transport chain; NADPH = reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; NO = nitric oxide; NOS = nitric oxide synthase; O₂⁻ = superoxide anion; ONOO⁻ = peroxynitrite.

AKTIVASI TROMBOSIT

Waktu perdarahan, salah satu parameter pengukuran aktivasi trombosit, mengalami penurunan pada kelinci dan mencit yang dipapar asap rokok

hingga pada dosis yang mirip dengan perokok pasif. Menurunnya waktu perdarahan ini mengindikasikan peningkatan aktivasi trombosit. Pada penelitian *in vitro* yang dilaporkan oleh Barnoya, *et al.*, (2005), ekstraksi asap *sidestream* menunjukkan bahwa pada dosis yang sama, asap *sidestream* yang dihirup oleh perokok pasif merupakan aktivator trombosit yang lebih kuat daripada asap *mainstream* yang dihirup oleh perokok aktif). Dengan 1 batang rokok Marlboro, perokok pasif yang menghirup asap *sidestream* memiliki risiko aktivasi trombosit sebesar 1,5 kali dibanding perokok aktif yang menghirup asap *mainstream*.⁵

Fibrinogen, mediator terhadap aktivasi trombosit dan menjadi marker yang berhubungan dengan peningkatan risiko penyakit jantung, juga ditemukan meningkat pada perokok pasif. Pada penduduk Jepang, perokok pasif memiliki 11,2 + 4,1 mg/dl kadar fibrinogen yang lebih tinggi daripada orang yang tidak terpapar asap rokok, atau meningkat sebesar 62% pada perokok pasif. Remaja yang tinggal satu atap dengan seorang perokok memiliki kadar fibrinogen yang lebih tinggi daripada remaja yang tinggal tanpa ada paparan asap rokok.⁵

Tromboksan, marker aktivasi trombosit lain, juga ditemukan meningkat pada perokok pasif hingga pada kadar yang sama dengan perokok aktif. Perokok pasif yang terpapar asap rokok 30 batang selama 60 menit di dalam ruangan bervolume 18 m³ selama lima hari berturut-turut mengalami peningkatan aktivasi trombosit (malondialdehid atau MDA), tromboksan B2 pada plasma dan juga 11-dehidro-tromboksan B2 dengan kadar yang sama dengan perokok aktif dengan kondisi paparan yang sama. Enam jam setelah paparan asap rokok diakhiri, marker aktivasi platelet meningkat pada perokok pasif. Dari hasil studi ini dapat disimpulkan bahwa paparan berulang pada perokok pasif menyebabkan fungsi trombosit lebih banyak diaktivasi pada perokok pasif daripada perokok aktif.⁵

Keutuhan pembuluh darah merupakan faktor penting dalam mencegah pembentukan trombus. Kejadian patologis seperti pecahnya plak atherosklerosis akan memicu perlekatan trombosit ke dinding arteri dan aktivasi trombosit, meningkatkan pembentukan sumbat trombosit atau thrombus dan berpotensi menjadi penyumbat pembuluh darah, iskemia,

dan infraksi. Trombosit yang diaktifkan oleh paparan asap pada perokok pasif juga merusak endotelium yang merupakan lapisan vital di dinding arteri.⁵

DISFUNGSI ENDOTEL

Endotelium merupakan lapisan pertama di lapisan arteri yang bersentuhan dengan darah, bertugas menjaga kesatuan pembuluh darah dan mengontrol *vaskular tone* dan proses inflamasi vaskular. Karena merespons perubahan hemodinamis (misal peningkatan aliran darah) dan asetilkolin, endotelium mensekresi oksida nitrit (NO) yang menyebabkan vasodilatasi. Dalam merespons epinefrin, endotelium menyekresikan endotelin yang menyebabkan vasokonstriksi. Kerusakan endotelium dapat menyebabkan penurunan dilatasi pembuluh dan meningkatkan kontraksi, protrombotik dan kondisi proinflamasi, dan proliferasi sel di dalam dinding arteri. Sebagai akibatnya, disfungsi endotel berkontribusi terhadap pembentukan plak atherosklerosis dan selanjutnya, menyebabkan pecahnya plak, menurunkan aliran darah karena thrombosis dan vasospasme yang memicu ke penyakit jantung.

Disfungsi endotelium merupakan penyebab terjadinya penyakit kardiovaskular. Studi lain terhadap enzim NO synthetase (eNOS) menunjukkan penurunan aktivitas eNOS yang tergantung pada dosis paparan dan lama paparan pada sel endotelium arteri pulmonari. Penghambatan terhadap aktivitas eNOS tidak bersifat *reversible*, karena kerusakan terjadi pada messenger eNOS di mRNA.³⁸ Akibatnya produksi NO juga berkurang dan meningkatkan ROS (*Reactive Oxygen Species*). Studi *in vitro* pada jalur L-arginin dan NO menunjukkan paparan sebanyak 10% ekstrak asap rokok secara signifikan memengaruhi metabolisme arginin dengan menurunkan kandungan citrulline sebesar 81%, N-hydroxy-l-arginine (57%), dan arginine (23%). Akibat perusakan metabolisme arginin terjadi peningkatan *Asymmetrical Dimethyl-Arginine* (ADMA) sebesar 128%, yang merupakan faktor risiko terjadinya penyakit kardiovaskular. Ekstrak

asap rokok menghambat pengambilan arginin sebesar 34% karena adanya penurunan ekspresi transporter arginin CAT1 sebesar 34%.³⁹

Studi pada hewan coba mengkonfirmasi pengaruh merusak asap rokok pada endotelium. Sel-sel endotelium berperan sangat penting dalam perkembangan atherosklerosis. eNOS (endotelium NO synthase) sangat penting dalam menjaga produksi NO basal vaskular yang meregulasi aliran darah, khususnya aliran darah koroner. Penurunan produksi kadar NO memicu prediposisi terhadap hipertensi, thrombosis, vasospasm dan atherosklerosis. Secara studi *in vivo* asap rokok dan infusi nikotin merusak relaksasi endotelium yang dimediasi oleh NO pada arteri dan vena manusia. Paparan asap rokok menurunkan produksi NO, aktivitas eNOS dan ekspresi eNOS di dalam endotelium. Selain itu, paparan asap rokok memengaruhi transport L-arginin, meningkatkan stres oksidatif dengan meningkatkan radikal oksigen bebas. Stres oksidatif menyebabkan NO menjadi nonaktif dan menurunkan aliran darah koroner dan berkontribusi terhadap disfungsi endothelium. Paparan asap rokok juga menyebabkan atherosklerosis dengan meningkatkan cyclooxygenase-2 (COX-2), prostaglandin E2 dan ICAM-1 yang merupakan mediator inflamasi.⁴⁰

Vasodilatasi Endotelium terhadap Paparan Asap Rokok

Paparan asap rokok pada perokok pasif memiliki pengaruh cepat terhadap vasodilatasi endotelium yang bermanifestasi secara klinis dalam waktu 15–30 menit. Bernapas dalam paparan asap rokok selama 30 menit menyebabkan gangguan vasodilatasi endotelium pada arteri koroner pada perokok pasif hingga derajat menyamai perokok aktif. Vasodilatasi aliran arteri juga mengalami gangguan pada subjek dengan riwayat perokok pasif dengan paparan ≥ 3 tahun, tergantung pada dosis paparan; dilatasi arteri (diukur berdasarkan persentase perubahan pada diameter pembuluh pada saat istirahat dan selama masa hiperemia reaktif) mengalami kenaikan aliran $1,8 \pm 2,0\%$, $3,1 \pm 2,2\%$ dan $4,1 \pm 3,3\%$ pada subjek dengan paparan berat (± 6 jam/hari), moderate (4–6 jam/hari), dan ringan (1–3 jam/hari). Tingkat kerusakan pada perokok aktif mirip dengan perokok pasif.⁴⁰

Pada studi hewan coba menggunakan kelinci yang dipapar asap rokok selama 30 menit 2 kali sehari selama 3 minggu menunjukkan $\pm 50\%$ penurunan vasodilatasi endotelium daripada kelinci yang tidak terpapar. Studi hewan coba lain menunjukkan kadar kolesterol yang tinggi dan perokok pasif memiliki pengaruh tambahan terhadap disfungsi endotel. Paparan pada ibu hamil (in utero) dan bayi memicu kerusakan endotel. Pada bayi menciit yang dipapar asap rokok selama 21 hari memiliki kerusakan relaksasi endotelium (diukur sebagai penurunan pengaruh vasodilatasi asetilkolin). NO memediasi vasodilatasi endotelium. Pada perokok pasif dan perokok aktif, penurunan produksi NO pada endotelium merupakan mekanisme peningkatan risiko penyakit jantung. Sebagai respons terhadap asetilkolin, enzim NO synthase menggunakan L-arginin untuk menghasilkan NO di endotelium, sehingga memicu reaksi vasodilatasi. Perokok ringan (< 1 pak per minggu) dan perokok berat (≥ 1 pak per minggu) memiliki penurunan kadar NO endotelium yang mirip, yang mengindikasikan asap rokok memiliki pengaruh pada paparan dengan kadar rendah dan menjadi jenuh pada paparan berat. Kelinci yang terpapar asap rokok selama 10 minggu memiliki perlukaan (lesi) di bagian aorta intimal-medial, menurunkan vasodilatasi endotelium dan penurunan produksi NO. Kelinci yang diberi makanan dengan precursor NO, L-arginin sambil dipapar asap rokok tidak menderita penurunan vasodilatasi endotelium daripada kelinci dengan paparan asap rokok yang menerima diet normal. Pengaruh paparan asap rokok terhadap produksi NO memicu disfungsi endotel setelah paparan jangka pendek dan jangka panjang melalui penghambatan enzim NO sintase.⁴⁰

Nikotin merupakan kandungan utama asap rokok, dan berpengaruh terhadap aktivitas pembuluh darah. Nikotin menurunkan relaksasi asetilkolin di arteri koroner. Selain itu, nikotin menurunkan ekspresi NOS di sel arteri carotid. Dosis tinggi intragastrik menyebabkan peningkatan produksi prostaglandin E2. Selain itu nikotin juga mengonstriksi arteri basilar pada menciit. Asal kontraksi ini adalah reseptor kotinin yang menyertai kontraksi di endotelium. Namun, penghambatan fosfolipase A2, fosfolipase C, dan cyclooxygenase-2 menghambat kontraksi ini. *α -Linoleic*

Acid (ALA) memiliki pengaruh protektif terhadap sistem kardiovaskular, dan merupakan prekursor *Docosahexaenoic Acid* (DHA) dan *Eicosapentaenoic Acid* (EPA).⁴⁰

Kerusakan Langsung Endotelium

Paparan asap rokok selama 20 menit berhubungan dengan peningkatan peredaran “bangkai” sel dalam sirkulasi. Paparan asap rokok selama 6 minggu (6 jam/hari, 5 hari/minggu) merusak sel-sel arteri karotid. Sitoplasma yang terekspos mengandung vakuola yang abnormal dan bundel mikrotubulus mengalami kompromisasi. Selain itu, terjadi gangguan kompleks fungsional antara sel-sel yang berdekatan (*junction*) dan peningkatan permukaan basal sel endotel dari membran elastis internal. Perlukaan di sel endotelium dinding arteri ini akan meningkatkan permeabilitas vaskular dan atherosklerosis. Sitoskeleton endotelial merupakan bagian vital dalam memperbaiki sel endotelial yang rusak akibat berbagai gangguan (misal asap rokok dan atherosklerosis). Filamen aktin yang merupakan bagian dari sitoskeleton merupakan regulator penting untuk memberi sinyal kepada sel untuk bergerak atau melakukan perlekatan serta mekanisme perbaikan luka. Kultur sel endotelium dari aorta yang dipapar nikotin 6×10^{-4} dan 6×10^{-8} mol/L pada perokok pasif ditemukan kerusakan organisasi filamen aktin setelah 24 jam paparan nikotin. Perubahan ini lenyap ketika antibodi *anti-platelet-derived growth factor* BB ditambahkan di dalam kultur, yang berarti *anti-platelet-derived growth factor* BB bertanggung jawab dalam perubahan ini. Sitoskeletal yang sama mengalami reorganisasi di dalam sel otot polos aorta yang dikultur dengan konsentrasi nikotin yang sama selama 24 jam.⁴⁰

Kerusakan Endotelium Akibat Oksidan

Ekstrak asap rokok mengubah fungsi NO yang dimediasi oleh endotel pada kondisi kultur, meningkatkan produksi anion superoksida (O_2^-) melalui stimulasi NADPH sehingga menurunkan bioaktivitas NO yang memicu

disfungsi endotel. Akrolein, salah satu konstituen utama asap rokok, juga menyebabkan pengaruh ini. Oksidan fase gas lain dan akrolein dari asap rokok bersifat stabil di dalam darah sehingga mampu bertindak secara langsung pada endothelium vaskular.⁴⁰

Pengaruh terhadap Kekakuan Arteri

Asap rokok meningkatkan kekakuan arteri. Perokok pasif yang menghirup asap rokok dari 15 batang di ruang tanpa ventilasi selama 1 jam mengalami peningkatan kekakuan arteri aorta yang signifikan. Indeks augmentasi menjadi ukuran refleksi gelombang arteri yang berhubungan kekakuan aorta, meningkat 15,7% dari $-1,7 \pm 5,2\%$ (mean \pm SE). Sekitar setengah peningkatan terjadi pada 15 menit paparan, dan mencapai kondisi yang stabil setelah 30 menit. Saat terjadi peningkatan, tekanan darah sistolik brakialis dan aorta terjadi. Pengaruh paparan asap rokok pada kekakuan arteri terjadi sebelum asap tersebut secara klinis termanifestasi. Perubahan ini terjadi lebih besar ketika orang yang tidak merokok menghisap sebatang rokok.⁴⁰

Penelitian terhadap manusia menunjukkan kekakuan aorta, diukur dengan *loop* tekanan diameter aorta, meningkat selama 4 menit pada perokok pasif, sama dengan perokok aktif. Hal ini diperkuat dalam data epidemiologis, komunitas dewasa yang terpapar asap rokok secara kronis di rumah, tempat kerja dan tempat lainnya, dengan indeks masa tubuh atau IMT $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ mengalami peningkatan kekakuan carotid indeks (indeks kekakuan awal $12,23 \pm 1,28$ menjadi $20,67 \pm 4,18$). Interaksi paparan asap rokok, usia (≥ 55 tahun), dan carotid intima-media thickness (CIMT $\geq 0,707 \text{ mm}$) terhadap indeks kekakuan arteri menunjukkan hubungan yang signifikan. Asap rokok juga berhubungan dengan peningkatan CIMT. Asap rokok memiliki pengaruh yang berlangsung cepat dan substansial terhadap kekakuan arteri yang berhubungan dengan perubahan fungsi endotelial.⁴⁰

Pengaruh Asap Rokok terhadap HDL

Perokok pasif berisiko mengalami peningkatan penyakit jantung karena asap rokok mempercepat perkembangan atherosklerosis. HDL merupakan senyawa vital yang mencegah terjadinya atherosklerosis, yang memediasi efluks kolesterol dari sel-sel makrofag, menghambat pembentukan sel busa/*foam cell*, mengembalikan dan melindungi terjadinya disfungsi endotelium, dan mencegah oksidasi LDL. Kadar HDL yang rendah berhubungan dengan peningkatan risiko jantung. Perokok pasif (terpapar ≥ 6 jam/hari selama ≥ 4 hari/minggu selama setidaknya 6 bulan) mengalami penurunan kadar HDL ($48,26 \pm 3,47$ mg/dL) sedangkan populasi normal tanpa paparan $55,59 \pm 4,24$ mg/dl. Kadar tersebut mirip dengan karap perokok aktif ($45,59 \pm 4,6$ mg/dl), bahkan cenderung lebih tinggi. Kadar HDL juga rendah seiring dengan meningkatnya intensitas rokok yang dikonsumsi oleh perokok aktif.⁴⁰

HDL yang bersifat antiaterogenik, subfraksi dari HDL, menurun oleh paparan asap rokok. Wanita yang terpapar asap rokok selama 6 jam/hari selama 6 bulan berturut-turut memiliki kadar HDL2 yang lebih rendah secara signifikan daripada wanita yang tidak terpapar. Hal yang sama juga dialami oleh komunitas pria dan anak-anak (3,7 mg/dl). Pada komunitas dewasa, penurunan 1 mg/dl HDL berhubungan dengan 2–3% peningkatan risiko penyakit jantung koroner. Kondisi ini tergantung ras dan jenis kelamin pada anak.⁴⁰

PENGARUH TERHADAP SARAF OTONOM DAN STROKE

Asap rokok juga menjadi faktor risiko penting perkembangan dan tingkat keparahan penyakit arteri perifer.⁴¹ Sistem saraf otonom terdiri atas aferen serat saraf yang berada di seluruh tubuh termasuk paru-paru, jantung, dan pembuluh darah yang sangat sensitif terhadap stimuli mekanik dan metabolik (kimia) dengan tujuan mempertahankan homeostasis. Ketika terstimulasi, serat aferen ini menyampaikan kembali impuls ke sistem saraf pusat, yang selanjutnya menunjukkan pengaruh perangsangan (*excitatory*) atau penghambatan (*inhibitory*). Misalnya untuk mencegah besarnya fluktuasi tekanan darah, baroreseptor arteri yang merupakan saraf aferen di

lengkung aorta dan sinus carotid, sangat sensitif terhadap stimuli mekanis; Ketika terjadi peningkatan tekanan darah yang menyebabkan pelebaran dan distorsi, baroreseptor arteri ini akan mengirim sinyal penghambatan kembali ke otak yang menurunkan aliran keluar aferen simpatik saraf pusat dan meningkatkan pengeluaran vagal.²⁶

Asap rokok mengubah keseimbangan sistem saraf otonom dan secara khusus asap rokok memicu aktivitas saraf simpatik secara predominan sehingga meningkatkan risiko terjadinya arrhythmia ventrikel dan atrium, kematian tiba-tiba dan infark akut myocardial dan menyebabkan perubahan hemodinamik sehingga memperparah gagal jantung,²⁶ yaitu sebesar 33% hingga 97%. Paparan asap rokok meningkatkan kebutuhan oksigen di myocardial sehingga memperpendek waktu serangan angina.⁴¹

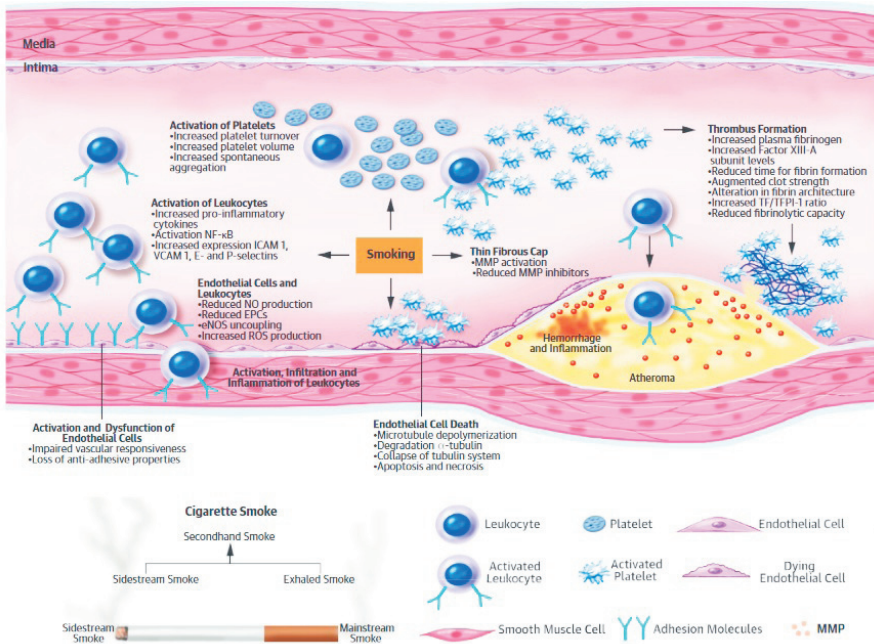
INISIASI ATHEROGENESIS

Pengaruh langsung asap rokok SHS menyebabkan aktivasi berlebih sel endothelium, yang dapat berakhir pada disfungsi dan kerusakan. Peningkatan stress oksidatif memengaruhi fungsi sel endothelium dan strukturnya. Aktivitas pengerukan sampah oksidasi akibat peningkatan kadar super oksida dan ROS lainnya, diiringi dengan pelepasan eNOS (endothelial nitric oxide) memicu inaktivasi NO dan menurunkan ketersediaan NO. Kekurangan kadar NO menyebabkan sejumlah penurunan respons vaskular dan hilangnya senyawa-senyawa anti adhesif pada endotelium. Peningkatan aktivitas makrofag dan trombosit disertai dengan rusaknya daya adhesi monosit yang dihasilkan oleh endothelial progenitor cells (EPCs) ikut berperan dalam aktivasi sel endotelium dan disfunksinya. Asap rokok menginduksi peningkatan ekspresi dan aktivitas metalloproteinase (MMPs) dan menurunkan ekspresi penghambat MMP sehingga meningkatkan pergantian komponen matriks ekstraseluler. Kondisi ini merusak neovaskularisasi di dinding pembuluh darah yang telah mengalami kerusakan. Nikotin juga bertindak secara langsung pada elemen seluler yang berperan serta dalam pembentukan plak melalui stimulasi reseptor nikotik asetilkolin di endothelium sehingga

menginduksi proses angiogenik patologis. Asap rokok juga turut serta dalam kerusakan integritas struktur endothelium. Stres oksidasi akibat asap rokok menyebabkan mikrotubulus mengalami depolimerisasi dan degradasi karena enzim proteosom pada tubulin. Pecahnya struktur sitoskeletal dan filamen intermediet menyebabkan runtuhnya sistem tubulin dan kontraksi sel endothelium vaskular.⁴¹

Apoptosis dan nekrosis dapat terjadi akibat ROS dan komponen lain dari asap rokok. Kematian sel endothelium akibat nekrosis memicu proteolysis dari matriks ekstraseluler melalui pelepasan protease lisosom. *Endothelial Progenitor Cell* (EPC) berperan penting dalam merespons perlukaan vaskular, dan neogenesis vaskular. Jumlah EPC yang bersirkulasi berhubungan dengan risiko skor Framingham kardiovaskular. Pada perokok aktif kronis, jumlah EPC yang bersirkulasi menurun seiring dengan jumlah rokok yang dikonsumsi, karena deplesi dari perlukaan vaskular yang sedang terjadi. Pada perokok sehat EPC ditemukan meningkat secara signifikan cepat akibat respons terhadap perlukaan vaskular.⁴¹

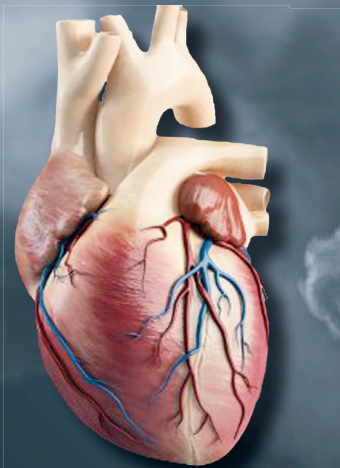
Peningkatan pengumpulan leukosit di endothelium vaskular memperbesar kemampuan adhesi leukosit dan trombosit pada dinding pembuluh darah dan melepaskan enzim prooksidan seperti myeloperoksidase akibat stimulasi ROS pada aktivasi sistem imun baik sistemik maupun lokal. Aktifnya sistem imun ini juga meningkatkan produksi pro inflamasi ($\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$) dan meningkatkan CRP pada perokok pasif. Aktifnya sistem $\text{NF-}\kappa\beta$ memicu ekspresi molekul adhesi -1 interseluler di permukaan, molekul adhesi sel vaskular-1, E-selectin, dan P-selectin oleh sel endothelium, makrofag dan trombosit. $\text{TNF-}\alpha$ dan $\text{IL-1}\beta$ mengaktifkan $\text{NF-}\kappa\beta$ sehingga memperparah respons inflamasi.⁴¹



Gambar 12. Efek Patogenik Tembakau dalam Aterogenesis.

Keterangan: Paparan terhadap asap rokok aktif maupun pasif (SHS) menyebabkan aktivasi, disfungsi, injuri, dan kematian sel endotel, yang berujung pada insudasi lipid dan sel-sel inflamasi. Aktivasi leukosit memicu peningkatan produksi sitokin-sitokin inflamasi, aktivasi NF-κB, dan peningkatan ekspresi molekul-molekul adhesi. Peningkatan Inflamasi, aktivasi MMP, dan penurunan inhibitor MMP menyebabkan formasi plak-plak yang mudah ruptur. Saat plak ini ruptur, SHS mengubah keseimbangan homeostatic menjadi pro-trombotik dengan cara aktivasi platelet, peningkatan agregasi spontan platelet, peningkatan volume platelet, peningkatan *turnover* platelet, peningkatan fibrinogen plasma, augmentasi kekuatan klot, dan penurunan kapasitas fibrinolitik.

Singkatan: EC: *Endothelial Cell*/sel endotel; eNOS: *Endothelial Nitric Oxide Synthase*; EPC: endothelial biprogenitorcell; ICAM: *Intercellular Adhesion Molecule*; MMP: *Matrix Metalloproteinase*; NF: *Nuclear Factor*; NO: *Nitric Oxide*; ROS: *Reactive Oxygen Species*; TF: *Tissue Factor*; TFPI: *Tissue Factor Pathway Inhibitor*; VCAM: *Vaskular Cell Adhesion Molecule*.²



Daftar Pustaka

1. Spiegler P. Second-hand Smoke. *Clin Pulm Med.* 2011; 18(6): 317-318. Doi:10.1097/cpm.0b013e318234cab1.
2. Barupal DK, Pinkerton KE, Hood C, Kind T, Fiehn O. Environmental Tobacco Smoke Alters Metabolic Systems in Adult Rats. *Chem Res Toxicol.* 2016; 29: 1818-1827. doi:10.1021/acs.chemrestox.6b00187.
3. Schick S, Glantz S. Philip Morris toxicological experiments with fresh sidestream smoke: More toxic than mainstream smoke. *Tob Control.* 2005; 14(6): 396-404. doi:10.1136/tc.2005.011288.
4. Wooden JR. Global estimate of SHS burden. *Environ Health Perspect.* 2011; 119(2): 66-69. doi:10.1289/ehp.119-a66
5. Barnoya J, Glantz SA. Cardiovascular effects of secondhand smoke: Nearly as large as smoking. *Circulation.* 2005; 111(20): 2684-2698. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.492215.

6. He J, Vupputuri S, Allen K, Prerost MR, Hughes J, Whelton PK. Passive Smoking and The Risk of Coronary Heart Disease— A meta-analysis of epidemiological studies. *N Engl J Med.* 1999; 340(12): 920–926.
7. Glantz SA, Parmley WW. Passive Smoking and Heart Disease: Mechanisms and Risk. *JAMA J Am Med Assoc.* 1995;273(13):1047-1053. doi:10.1001/jama.1995.03520370089043.
8. Department of Health and Human Services. *How Tobacco Smoke Causes Disease The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease A Report of the Surgeon General Executive Summary How Tobacco Smoke Causes Disease : The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease A Rep.*; 2010.
9. Wall MA, Johnson J, Jacob P, Benowitz NL. Cotinine in serum, saliva, and urine of nonsmokers, passive smokers, and active smokers. *Am J Public Health.* 1988;78(6):699-701. doi:10.2105/AJPH.78.6.699.
10. Jung S, Lee IS, Kim SB, et al. Urine cotinine for assessing tobacco smoke exposure in Korean: Analysis of the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES). *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2012; 73(4): 210-218. doi:10.4046/trd.2012.73.4.210.
11. Repace J, Associates R, Consultants SS, et al. Fact sheet on secondhand smoke. 1999: 1–31.
12. Doe, J., & DeSanto C. Smoking's immediate effects on the body. *Tobacco-Free Kids.* 2009;(202):1-9. <https://www.tobaccofreekids.org/research/factsheets/pdf/0264.pdf>.
13. Vani G, Anbarasi K, Shyamaladevi CS. Bacoside A: Role in Cigarette Smoking Induced Changes in Brain. *Evidence-based Complement Altern Med.* 2015; 2015. doi:10.1155/2015/286137.
14. Ho YS, Yang X, Yeung SC, et al. Cigarette smoking accelerated brain aging and induced pre-alzheimer-like neuropathology in rats. *PLoS One.* 2012; 7(5): 1-11. doi:10.1371/journal.pone.0036752.
15. Bahk JY, Li S, Park MS, Kim MO. Dopamine D1 and D2 receptor mRNA up-regulation in the caudate-putamen and nucleus accumbens of rat brains by smoking. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2002; 26(6): 1095-1104. doi:10.1016/S0278-5846(02)00243-9.
16. Yin R, French ED. A comparison of the effects of nicotine on dopamine and non-dopamine neurons in the rat ventral tegmental area: An in vitro electrophysiological study. *Brain Res Bull.* 2000; 51(6): 507-514. doi:10.1016/S0361-9230(00)00237-9.
17. Ashok AH, Mizuno Y, Howes OD. Tobacco smoking and dopaminergic function in humans: a meta-analysis of molecular imaging studies. *Psychopharmacology (Berl).* 2019: 1119-1129. doi:10.1007/s00213-019-05196-1.

18. Chen H, Saad S, Sandow SL, Bertrand PP. Cigarette smoking and brain regulation of energy homeostasis. *Front Pharmacol.* 2012;3 JUL(July):1-8. doi:10.3389/fphar.2012.00147.
19. Flouris AD, Vardavas CI, Metsios GS, Tsatsakis AM, Koutedakis Y. Biological evidence for the acute health effects of secondhand smoke exposure. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol.* 2010; 298(1). doi:10.1152/ajplung.00215.2009.
20. Kivell BM, Danielson K. *Neurological Effects of Nicotine, Tobacco, and Particulate Matter.* Vol 1. Elsevier Inc.; 2016. doi:10.1016/B978-0-12-800213-1.00011-0.
21. Chen H, Vlahos R, Bozinovski S, Jones J, Anderson GP, Morris MJ. Effect of Short-Term Cigarette Smoke Exposure on Body Weight, Appetite and Brain Neuropeptide Y in Mice. 2005: 713-719. doi:10.1038/sj.npp.1300597.
22. Kapoor D, Jones TH. Smoking and hormones in health and endocrine disorders. *Eur J Endocrinol.* 2005; 152(4): 491-499. doi:10.1530/eje.1.01867.
23. Strzelak A, Ratajczak A, Adamiec A, Feleszko W. Tobacco smoke induces and alters immune responses in the lung triggering inflammation, allergy, asthma and other lung diseases: A mechanistic review. *Int J Environ Res Public Health.* 2018; 15(5). doi:10.3390/ijerph15051033.
24. Counotte DS, Spijker S, Van De Burgwal LH, et al. Long-lasting cognitive deficits resulting from adolescent nicotine exposure in rats. *Neuropsychopharmacology.* 2009; 34(2): 299-306. doi:10.1038/npp.2008.96.
25. Mazzone P, Tierney W, Hossain M, Puvenna V, Janigro D, Cucullo L. Pathophysiological impact of cigarette smoke exposure on the cerebrovascular system with a focus on the blood-brain barrier: Expanding the awareness of smoking toxicity in an underappreciated area. *Int J Environ Res Public Health.* 2010; 7(12):4111-4126. doi:10.3390/ijerph7124111.
26. Middlekauff HR, Park J, Moheimani RS. Adverse effects of cigarette and noncigarette smoke exposure on the autonomic nervous system: Mechanisms and implications for cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(16):1740-1750. doi:10.1016/j.jacc.2014.06.1201.
27. Jia WP. The impact of cigarette smoking on metabolic syndrome. *Biomed Environ Sci.* 2013;26(12):947-952. doi:10.3967/bes2013.029.
28. Jones MR, Magid HS, Al-Rifai M, et al. Secondhand smoke exposure and subclinical cardiovascular disease: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(12). doi:10.1161/JAHA.115.002965.
29. Benowitz N, Hukkanen J, Jacob III P. Nicotine Chemistry metabolism and kinetics. *Handb Exp Pharmacol.* 2010; 192(192): 29-60. doi:10.1007/978-3-540-69248-5.
30. Bajaj M. Nicotine and insulin resistance: When the smoke clears. *Diabetes.* 2012; 61(12):3078-3080. doi:10.2337/db12-1100.

31. Chiolero A, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J. Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(4):801-809. doi:10.1093/ajcn/87.4.801.
32. Gabriel O, Shinshima, Iveren, et al. Lactational nicotine alters pancreatic histomorphology and carbohydrate metabolism in Wistar rats. *Biomed Res Clin Pract*. 2019;4(3):1-4. doi:10.15761/brcp.1000187.
33. Wang-Sattler R, Yu Y, Mittelstrass K, et al. Metabolic profiling reveals distinct variations linked to nicotine consumption in humans - First results from the KORA study. *PLoS One*. 2008;3(12):1-10. doi:10.1371/journal.pone.0003863.
34. Schuman-Olivier Z, Stoeckel LE, Weisz E, Evins AE. *Smoking Effects in the Human Nervous System*. Elsevier; 2013. doi:10.1016/B978-0-12-418679-8.00011-3
35. Qiu F, Liang C-L, Liu H, et al. Oncotarget 268 www.impactjournals.com/oncotarget Impacts of cigarette smoking on immune responsiveness: Up and down or upside down? *Oncotarget*. 2017;8(1):268-284. www.impactjournals.com/oncotarget/.
36. Barua RS, Rigotti NA, Benowitz NL, et al. 2018 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Tobacco Cessation Treatment: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(25):3332-3365. doi:10.1016/j.jacc.2018.10.027.
37. Nemmar A, Raza H, Subramaniyan D, et al. Short-term systemic effects of nose-only cigarette smoke exposure in mice: Role of oxidative stress. *Cell Physiol Biochem*. 2013;31(1):15-24. doi:10.1159/000343345.
38. Su Y, Han W, Giraldo C, De Li Y, Block ER. Effect of cigarette smoke extract on nitric oxide synthase in pulmonary artery endothelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1998;19(5):819-825. doi:10.1165/ajrcmb.19.5.3091.
39. Zhang WZ, Venardos K, Chin-Dusting J, Kaye DM. Adverse effects of cigarette smoke on NO bioavailability: Role of arginine metabolism and oxidative stress. *Hypertension*. 2006;48(2):278-285. doi:10.1161/01.HYP.0000231509.27406.42.
40. Kaplan HM, Kuyucu Y, Polat S, et al. Molecular basis of vascular damage caused by cigarette smoke exposure and a new approach to the treatment: Alpha-linolenic acid. *Biomed Pharmacother*. 2018;102(March):458-463. doi:10.1016/j.biopha.2018.03.112.
41. Morris PB, Ference BA, Jahangir E, et al. Cardiovascular Effects of Exposure to Cigarette Smoke and Electronic Cigarettes: Clinical Perspectives from the Prevention of Cardiovascular Disease Section Leadership Council and Early Career Councils of the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(12):1378-1391. doi:10.1016/j.jacc.2015.07.037.