

Merokok dan Oksidasi DNA

Fitria¹, R.I.N.K Retno Triandhini², Jubhar C. Mangimbulude^{1,3}, Ferry F. Karwur^{1,2}

¹ Magister Biologi, Universitas Kristen Satya Wacana

² Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Satya Wacana

³ Fakultas Biologi, Universitas Kristen Satya Wacana

Jalan Diponegoro 52-60 Salatiga, Jawa Tengah 50711

Email : rachelfitrialay@gmail.com

ABSTRAK

Asap rokok terdiri atas campuran substansi-substansi kimia dalam bentuk gas dan partikel-partikel terdispersi. Sampai kini, telah berhasil diisolasi berbagai macam zat kimia hingga mencapai lebih dari 4000 senyawa pada asap rokok. Sebagian besar senyawa tersebut bersifat toksik bagi sel-sel tubuh kita. Substansi toksik dalam bentuk gas, yaitu berupa karbon monoksida (CO), hidrogen sianida (HCN), oksida nitrogen, serta zat kimia yang volatil seperti nitrosamin, formaldehid banyak terdapat dalam asap rokok. Selain mengandung bahan-bahan yang bersifat toksik, di dalam asap rokok terdapat juga zat-zat radikal bebas, di antaranya peroxynitrit, hidrogen peroksida, dan superoksida. Radikal bebas dalam asap rokok dapat mempercepat kerusakan seluler akibat stress oksidatif. Molekul target yang dirusak oleh radikal bebas adalah DNA, lemak dan protein. Kandungan kimia berbahaya dalam bentuk gas maupun volatil pada rokok menyebabkan terjadinya mutasi gen berkali-kali. Selanjutnya, kombinasi mutasi gen dan kerusakan DNA dapat menyebabkan ketidakstabilan genetik yang berakibat penyakit kanker. Kerusakan oksidatif DNA yang disebabkan oleh asap rokok dapat diidentifikasi melalui senyawa 8-oksoguanosin yang merupakan salah satu biomarker kerusakan oksidatif DNA. Kenaikan kadar 8-oksoguanosin dalam DNA mempunyai peranan penting dalam karsinogenesis dan pemicu sel tumor. Pada perokok aktif, ditemukan adanya kenaikan kadar 8-oksoguanosin dalam jaringan paru-paru dan leukosit peripheral. Peningkatan kadar 8-oksoguanosin juga ditemukan pada perokok pasif yang terpapar asap rokok di tempat kerja. Tulisan ini disajikan untuk memberikan informasi serta pemahaman mengenai efek kebiasaan merokok terhadap kestabilan genetik khususnya pada molekul DNA.

Kata Kunci: 8-oksoguanosin, kerusakan DNA, mutasi, radikal bebas, stres oksidatif

ABSTRACT

Cigarette smoke consists of a mix of chemical substances in the form of gases and dispersed particles. Recently, more than 4000 compounds presented in cigarette smoke have been isolated. Most of these compounds are toxic to our body's cells. Toxic gases including carbon monoxide (CO), hydrogen cyanide (HCN), nitrogen oxides, and volatile chemicals such as nitrosamines, formaldehyde are found in in cigarette smoke. besides toxic compounds, cigarette smoke also contains free radicals including peroxynitrite, hydrogen peroxide, and superoxide. These free radicals may accelerate cellular damage due to oxidative stress. Targets of free radical attacks include DNA, protein and lipids. The harmful chemicals in form of gases and volatile substances in cigarettes cause multiple genetic mutations. the combination of genetic mutations and DNA damage lead to genetic instability and it may cause cancer. Oxidative DNA damage caused by cigarette smoke can be identified with the presence of 8-oxoguanosine used as one of the biomarkers for oxidative DNA damage. Increased concentration of 8-oxoguanosine in DNA has an important role in carcinogenesis and triggers tumor cells. both active and passive smokers have been reported to have an elevated concentration of 8-oxoguanosine in their lung tissue and peripheral leukocytes as well as for passive smokers. This paper provide informations and understanding of the effects of smoking on the genetic stability, especially in the DNA molecule.

Keywords : 8-oxoguanosine, DNA damage, free radicals, mutations, oxidative stress

PENDAHULUAN

Rokok merupakan salah satu produk yang kontroversial karena pro dan kontra yang muncul di masyarakat. Banyaknya dampak buruk seperti efek kecanduan, masalah-masalah kesehatan yang ditimbulkan hingga angka kematian yang meningkat akibat konsumsi rokok yang berlebihan mendapat tantangan dari masyarakat di dunia. Bahkan setiap tanggal 30 Mei, masyarakat dunia merayakan hari tanpa tembakau sebagai bentuk protes mereka terhadap tembakau yang merupakan bahan utama rokok. Sebaliknya dari segi ekonomi, prospek industri rokok tidak perlu diragukan karena sangat menjanjikan

terutama menyangkut besarnya pemasukan devisa ke negara serta menyediakan lapangan kerja bagi banyak orang.

Mengonsumsi rokok sudah menjadi *trend* dan bahkan didalilkan sebagai tanda kedewasaan seseorang. Berkembangnya pola pikir seperti ini menyebabkan jumlah perokok bertambah. Bahan utama pada rokok adalah tembakau. Tembakau mengandung kurang lebih 4000 elemen dan setidaknya 200 di antaranya berbahaya bagi kesehatan. Racun utama pada tembakau dan mampu memberikan efek yang mengganggu kesehatan antara lain nikotin, tar, gas karbon monoksida dan berbagai logam bera. Hal ini disebabkan adanya nikotin

di dalam asap rokok yang diisap. Nikotin bersifat adiktif sehingga bisa menyebabkan seseorang menghisap rokok secara terus-menerus.

Menurut survey dari WHO di tahun 2008, sepertiga dari penduduk dunia terutama orang dewasa adalah perokok. Angka kematian di dunia akibat rokok mencapai 500 juta orang per tahun. Dalam setiap enam detik, terdapat satu kematian akibat rokok. Merokok merupakan salah satu faktor pemicu terjadinya penyakit jantung, osteoporosis, kanker paru-paru, kelainan reproduktif, diabetes dan penyakit lambung (Gupta, 2001).

Bahaya rokok bukan saja menghantui mereka yang menjadi perokok aktif, namun merambah kepada para perokok pasif. Kemungkinan perokok pasif untuk mengalami gangguan kesehatan akibat asap rokok yang dihirup mencapai 30% (Barber, 2008). Biaya global yang dikeluarkan untuk penanganan penyakit yang berhubungan dengan rokok diperkirakan sekitar 2,9 triliun rupiah per tahun. Biaya tersebut belum termasuk biaya kesehatan yang ditanggung oleh perokok pasif. Dengan besarnya biaya penanggulangan tersebut, penyakit yang disebabkan oleh rokok merupakan salah satu masalah terbesar di dunia kesehatan masyarakat saat ini (Britton, 2007). Namun kebiasaan yang telah mendunia ini tidak bisa langsung dihentikan begitu saja dalam kurun waktu yang singkat, mengingat keterkaitannya dengan kebebasan individual dan berbagai aspek lain.

Salah satu efek tidak langsung dari kebiasaan merokok adalah menyebabkan mortalitas dengan meningkatkan berbagai penyakit degeneratif pada beberapa sistem organ, yaitu sistem pernafasan, sistem kardiovaskular, sistem gastrointestinal, sistem muskuloskeletal, kulit, sistem syaraf, dan sistem imun (Burns, 2005; Tyndale dan Sellers, 2005; Hukkanen et al., 2005; McPhee dan Pignone, 2007). Kerusakan pada berbagai sistem organ tersebut disebabkan oleh berbagai macam zat toksik dalam bentuk gas maupun zat kimia yang volatil, iritan dan radikal bebas yang ada dalam asap rokok.

Berbagai zat dalam asap rokok dapat mempercepat progresivitas penuaan intrinsik. Hal ini berlangsung melalui akumulasi kerusakan sel seiring berjalannya waktu dan menimbulkan berbagai penyakit atau gangguan terkait proses penuaan (*skin aging* dan degradasi kolagen), seperti penyakit jantung koroner, *stroke*, osteoporosis, kanker, penyakit paru obstruktif (Burns, 2005; Schroeder et al., 2006; Benowitz dan Fu, 2007). Efek rokok pada berbagai sistem organ tersebut, dijumpai angka mortalitas terbesar adalah akibat penyakit pada sistem kardiovaskular, yaitu

sebesar 37%, kanker sebesar 28% dan penyakit paru obstruktif kronis (PPOK) sebesar 26% (Burns, 2005; Barber et al., 2008).

Asap rokok terdiri atas campuran substansi-substansi kimia dalam bentuk gas dan partikel-partikel terdispersi di dalamnya. Sampai saat ini, telah berhasil diisolasi beragam zat kimia yang jumlahnya mencapai 3000 senyawa dalam daun tembakaunya sendiri dan mencapai lebih dari 4000 senyawa pada asap rokok (Benowitz dan Fu, 2007). Sebagian besar bahan atau senyawa-senyawa tersebut bersifat toksik bagi berbagai macam sel dalam tubuh kita. Substansi toksik dalam bentuk gas, yaitu berupa karbon monoksida (CO), hidrogen sianida (HCN), dan oksida nitrogen. Sedangkan substansi toksik dalam bentuk zat kimia yang volatil seperti nitrosamin, formaldehid banyak terdapat dalam asap rokok. Zat-zat ini dapat memberikan efek toksiknya dengan mekanisme spesifik dan pada sel-sel atau unit-unit makromolekuler sel tertentu terutama pada sistem pernapasan (Kuschner dan Blanc, 2007).

Paparan terhadap asap rokok memiliki relasi yang kuat dengan kerusakan DNA yang dipicu oleh cekaman oksidatif (*oxidative stress*) dan karsinogenesis (Patel, et al., 2008). Merokok diketahui dapat meningkatkan level radikal bebas yang memicu perusakan DNA dan berbagai basa teroksidasi (contohnya, *8-oxoguanosine*). Beberapa studi mengindikasikan peranan utama merokok dalam pertumbuhan kanker pada manusia, seperti kanker paru-paru, mulut, faring, laring, esofagus, kandung kemih, lambung, pankreas, ginjal, uterus, serviks, dan leukimia myeloid (Lodovici & Bigagli, 2009). Diketahui pula bahwa radikal bebas yang dihasilkan selama proses autooksidasi polifenol dalam cairan saliva para perokok sangat krusial terhadap tahap inisiasi kanker mulut, faring, laring, dan esofagus. Lebih spesifik lagi, merokok juga dapat menyebabkan oksidasi glutation (GSH, antioksidan yang melindungi DNA dari kerusakan akibat ROS), menurunkan level antioksidan dalam darah, dan meningkatkan pelepasan radikal superoksida (Ziech, et al., 2011).

TINJAUAN PUSTAKA

Kecanduan Merokok

Ketika seseorang merokok, asap yang dihirup mengandung berbagai senyawa kimia, salah satunya adalah nikotin. Dalam bidang farmasi, pemberian nikotin sesuai kadar akan membantu menangani penyakit Parkinson serta Alzheimer (Perwitasari, 2008). Namun kandungan nikotin dalam rokok telah teruji berbahaya dan menimbulkan efek kecanduan, meskipun konsentrasi dalam rokok hanya sekitar 1-1,3 mg. Sudah lama diketahui bahwa nikotin beracun bagi

sel-sel saraf (Langley & Dickinson, 1889).

Nikotin yang terdapat dalam asap rokok dapat masuk ke paru-paru, kemudian masuk ke dalam aliran darah dan selanjutnya dibawa ke otak. Otak manusia memiliki reseptor penerima nikotin yang disebut *Nicotinic Cholinergic Receptors (nicotinic acetylcholine receptors atau nAChRs)*. Bentuk reseptor penerima ini seperti struktur membran sel, yang akan membuka bila ada invasi dari molekul tertentu. Ikatan nikotin pada permukaan di antara dua subunit reseptor ini membuka jalur, yang memungkinkan masuknya ion sodium atau kalsium. Masuknya dua kation ini dalam sel langsung mengaktifkan tegangan saluran kalsium yang mengizinkan masuknya kalsium lebih banyak. Salah satu efek dari masuknya kalsium di dalam sel saraf adalah dilepasnya *neurotransmitter* (Benowitz, 2010).

Salah satu *neurotransmitter* yang dilepas adalah dopamin. Senyawa kimia ini bekerja menstimulasi perasaan bahagia pada seseorang dan efek yang lebih kuat sama seperti rangsangan memicu rasa lapar. Sebelum dopamin dikeluarkan, nikotin terlebih dahulu telah mengaktifasi glutamin, yakni neurotransmitter yang memfasilitasi pelepasan dopamin dan pelepasan asam γ -aminobutirik (GABA) yang menghambat aktivasi dari dopamin. Eksperimen yang pernah dilakukan pada seekor tikus menunjukkan pemberian nikotin akan memberi pengaruh terhadap pengeluaran dopamin di daerah-daerah tertentu otak, seperti area *mesolimbic* dan *cortex frontal* (Benowitz, 2010; Seth, 2001). Waktu yang dibutuhkan nikotin untuk mencapai otak sekitar sepuluh menit setelah seseorang merokok (NIH, 2011).

Kadar nikotin akan mulai menurun bila tidak ada asupan dari luar lagi selama kurang lebih tiga puluh hari. Saat nikotin masih berada dalam otak, peningkatan aktivitas pada *prefrontal cortex*, *thalamus*, dan sistem penglihatan terjadi. *Neurotransmitter* lain yang dapat meningkatkan kecanduan nikotin adalah *hypocretin*, produk dari *neuropeptida* dalam hipotalamus lateral yang meregulasi efek stimulasi dari nikotin dan menyebabkan permintaan nikotin secara berulang ke otak (Benowitz 2010).

Pada seseorang yang baru pertama kali merokok, tubuh akan bereaksi menunjukkan gejala seperti batuk dan pusing, sebagai reaksi melawan zat asing, namun gejala ini sering diabaikan. Nikotin akan meningkatkan kadar dopamin dalam otak dan bila kadar nikotin menurun di otak para perokok, maka akan muncul perasaan gelisah dan stress (Benowitz 1996; Stolerman 1995). Untuk itulah kecenderungan seseorang untuk terus menikmati rokok sangat besar. Dengan paparan nikotin yang berulang pada seorang

perokok, kemampuan adaptasi otak terhadap nikotin mulai meningkat. Saat kemampuan adaptasi meningkat, jumlah unit-unit reseptor *nAChR* juga meningkat. Selanjutnya aktivasi VTA dan neuron-neuron di *nucleus accumbens* akan meningkat (Benowitz, 2010). Karena perasaan senang terjadi, manusia cenderung ingin mengulangi kejadian (merokok) itu terus menerus.

Efek kecanduan terhadap nikotin setara dengan kokain dan heroin, bahkan melebihi tingkat kecanduan alkohol. Jika seorang pecandu rokok memutuskan untuk berhenti, gejala yang muncul umumnya adalah pusing, gelisah, depresi, susah tidur, serta nafsu makan meningkat. Semua itu terjadi karena proses pembuangan racun (detoksifikasi) dari tubuh tengah berlangsung. Beberapa pecandu bertekad untuk menghentikan kebiasaan merokok mereka, namun hanya beberapa yang berhasil. Kehadiran rokok dengan harga yang relatif murah bukan satu-satunya faktor yang mempengaruhi seseorang untuk terus merokok. Faktor lingkungan dimana seorang hidup juga sangat berpengaruh (Benowitz, 2010).

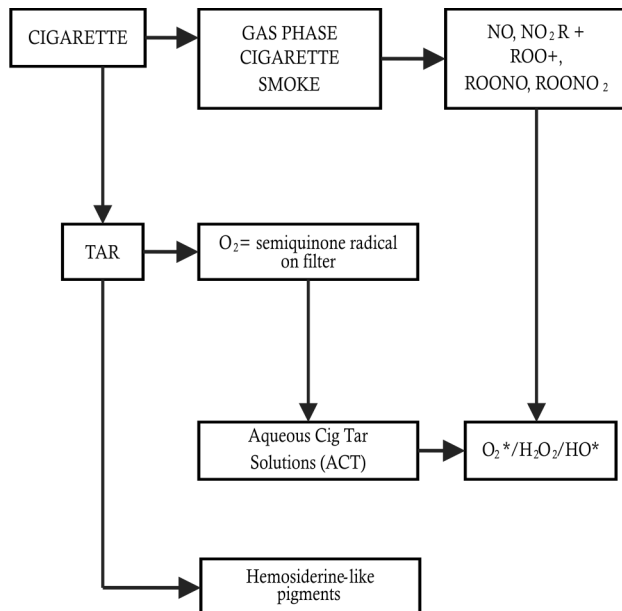
Asap rokok sebagai radikal bebas

Asap rokok merupakan radikal bebas. Radikal bebas adalah senyawa oksigen reaktif yang merupakan senyawa dengan elektron yang tidak berpasangan. Senyawa atau atom tersebut berusaha mencapai keadaan stabil dengan jalan menarik elektron lain sehingga terbentuk radikal baru. Reaksi radikal bebas ini berlangsung secara berantai (*cascade reaction*) (Jakus, 2002). Radikal bebas dapat berasal dari sumber endogenus yaitu pada reaksi reduksi oksidasi normal dalam mitokondria, peroksisom, detoksifikasi senyawa xenobiotik, metabolisme obat-obatan dan fagositasi. Sedangkan radikal bebas dari sumber eksogenus berasal dari asap rokok, radiasi, inflamasi, latihan olahraga berlebihan, dan karsinogen (Langseth, 1995).

Asap rokok merupakan radikal bebas yang berasal dari sumber eksogenus. Radikal bebas memiliki sifat reaktivitas tinggi, karena kecenderungan menarik elektron dan dapat mengubah suatu molekul menjadi suatu radikal oleh karena hilangnya atau bertambahnya satu elektron pada molekul lain. Radikal bebas akan merusak molekul yang elektronnya ditarik oleh radikal bebas tersebut sehingga menyebabkan kerusakan sel, gangguan fungsi sel, bahkan kematian sel.

Satu batang rokok yang dibakar akan menghasilkan kira-kira 5000 mg gas (92%) dan bahan-bahan partikel padat (8%) yang berupa droplet aerosol cair dan partikel tar padat submikroskopik. Asap rokok mengandung ribuan komponen kimia, termasuk 1.015 spesies reaktif dalam fase gas, khususnya oksida nitrogen (NO). Oksidan yang dihasilkan tembakau menurunkan

jumlah antioksidan intraseluler yang terdapat di dalam sel paru-paru. Asap rokok mengandung molekul radikal bebas. Oksidan dalam asap rokok mempunyai jumlah yang cukup untuk memainkan peranan yang besar terjadinya kerusakan saluran napas. Oksidan asap tembakau menghabiskan antioksidan intraseluler dalam sel paru (*in vivo*) melalui mekanisme yang dikaitkan terhadap tekanan oksidan (Britton, 2007).



Gambar 1. Komponen asap rokok (Dikutip dari: Repine J. et al., Am J. Respire Crit Care Med. 1997;156:341-57)

Molekul utama di dalam tubuh yang dirusak oleh radikal bebas adalah DNA, lemak dan Protein (Suryohudro, 2000). Dengan bertambahnya usia maka akumulasi kerusakan sel akibat radikal bebas semakin mengambil peranan, sehingga mengganggu metabolisme sel, juga merangsang mutasi sel, yang berakibat pada kanker bahkan kematian (Goldman dan Klatz, 2007).

Radikal bebas dapat bersifat positif dan negatif. Belleil *et al.* (1996) melaporkan efek positif keberadaan radikal bebas antara lain, senyawa oksigen reaktif berperan dalam proses bakterisidal dan bakteriologis normal. Seperti diketahui, senyawa oksigen reaktif juga disintesis sel fagosit melalui jalur NADP oksidasi, seperti radikal O_2 dan H_2O_2 yang berperan sebagai pembunuh bakteri (bakterisidal). Oleh sebab itu seseorang yang kekurangan NADP oksidase akan mudah mengalami inflamasi berulang. Radikal O_2 memiliki sifat vasokonstriktor pada otot halus atau dalam fibroblas. Kemudian senyawa oksigen reaktif berperan dalam sintesis DNA karena aktivitas ribonukleotida reduktase (yang mengubah ribosa menjadi dioksiribosa) sangat bergantung pada senyawa

oksigen reaktif. Senyawa oksigen reaktif juga berperan dalam kapasitas spermatozoid sehingga keberadaannya sangat berfungsi dalam fertilisasi. Secara *in vitro* senyawa oksigen reaktif juga bersifat mitogenik pada berbagai sel. Tentunya radikal bebas menjadi berbahaya jika jumlahnya berlebihan dan lebih banyak dari antioksidan yang berada di dalam tubuh.

Sifat negatif radikal bebas adalah dapat menyebabkan stres oksidatif. Hal ini terjadi karena ketidakseimbangan antara radikal bebas dengan antioksidan. Radikal bebas dalam jumlah berlebihan sementara jumlah antioksidan seluler lebih sedikit sehingga dapat menyebabkan kerusakan sel (Costa *et al.*, 2005).

Bukti dan ragam bentuk kerusakan oksidatif DNA

Asap rokok di samping banyak sekali mengandung bahan-bahan yang bersifat toksik, terdapat juga zat-zat radikal bebas, di antaranya adalah peroksinitrit, hidrogen peroksida, dan superoksida. Oleh sebab itu, tubuh kita memiliki sistem pertahanan berupa enzim atau substrat yang berfungsi sebagai antioksidan, seperti superoksid dismutase, hidrogen peroksidase, *gluthatione*, dan lain-lain (Murray, 2006). Keseimbangan antara produksi radikal bebas dan zat antioksidan dalam tubuh dapat bergeser ke arah meningkatnya konsentrasi radikal bebas jika kondisi tubuh kita terpapar oleh berbagai macam substansi dalam lingkungan yang mengandung banyak sekali radikal bebas, dalam hal ini asap rokok.

Peran radikal pada asap rokok dalam meningkatkan kerusakan sistem biologis adalah sama dengan peran radikal bebas yang dihasilkan dalam tubuh. Radikal bebas merupakan molekul yang mengandung elektron tidak berpasangan pada orbit terluarnya. Elektron tidak berpasangan ini membuatnya sangat reaktif. Oleh karena radikal bebas dapat menyerang molekul penting seperti DNA, protein dan lipid, dan oleh karena mereka juga cenderung dapat memperbanyak diri, mereka dapat menciptakan kerusakan yang signifikan. Radikal bebas dapat dibentuk dalam berbagai macam reaksi seperti misalnya fragmentasi, substitusi, oksidasi, addisi, dan reduksi.

Oleh karena sifat reaksinya yang acak (random), beberapa produk kimiawi radikal bebas benar-benar asing bagi sel untuk dapat diperbaiki atau digunakan kembali oleh sel melalui proses daur ulang. Contoh dari peristiwa ini adalah ketika 2 protein menjadi berikatan silang (*cross-link*), mereka dapat menjadi resisten oleh enzim proteolitik dan molekul seperti ini dapat terakumulasi secara progresif dalam sel seperti

pigmen penuaan yang dapat meningkatkan jumlahnya ketika sel dalam tubuh organisme mengalami penuaan. Pigmen penuaan ini jika terakumulasi sampai mencapai kadar yang signifikan akan dapat mengganggu fungsi sel secara umum.

Bukti oksidasi DNA lainnya antara lain kematian sel, mutasi DNA, kesalahan replikasi, dan ketidakstabilan genomik dapat terjadi jika kerusakan DNA oksidatif tidak diperbaiki sebelum replikasi DNA. Kerusakan DNA dapat menghasilkan satu atau untai ganda kerusakan, modifikasi dasar, modifikasi deoksiribosa, dan DNA *cross-linking*. (Marnett, 2000; JP Cooke, 2003; Klaunig dan Kamendulis, 2004; Valko *et al.*, 2006).

Contoh lain kerusakan akibat stress oksidatif adalah oksidasi basa nitrogen guanosin menjadi δ -*oxoguanosine*, yang tidak lagi membentuk ikatan hidrogen dengan *cytosine* namun membentuk ikatan hidrogen dengan *adenosine*, dengan demikian terjadi mutasi dalam DNA. Sama halnya dengan produksi radikal bebas, mutasi DNA hampir terjadi sepanjang waktu, dan mengingat sebagian besar mutasi adalah merugikan sebab ia merusak fungsi gen, akumulasi kerusakan akibat oksidasi seperti ini akan mengarah pada menurunnya fungsi seluler atau bahkan munculnya sel kanker (Hyde, 2009).

Radikal bebas juga dapat mengoksidasi berbagai macam protein dalam sel dan mengganggu fungsinya, misalnya ia dapat mengoksidasi apolipoprotein dalam LDL sehingga LDL yang tertimbun dalam dinding sel akan memulai rantai proses pembentukan plak *atheroma*. Dengan demikian, dapat dikatakan bahwa asap rokok mempercepat proses *atherosclerosis* yang umumnya terjadi sepanjang proses penuaan. Selain radikal bebas, metabolit nikotin dapat membentuk ikatan pada basa nitrogen DNA dan menyebabkan mutasi (Hyde, 2009). Kondisi ini memperburuk proses mutasi akibat oksidasi yang sudah terjadi.

Mekanisme Kerusakan Oksidatif

Kerusakan DNA merupakan konsekuensi tak terelakkan dari metabolisme seluler, dengan kecenderungan untuk meningkat. Metabolisme sel normal sebagai sumber endogen spesies oksigen reaktif dan inilah (non patogen) proses seluler yang menjelaskan latar belakang tingkat kerusakan DNA oksidatif terdeteksi dalam jaringan normal. Seluruh kelompok transpor elektron memiliki potensi "kebocoran" elektron ke oksigen sehingga terbentuk superoksida. Kerusakan oksidatif basa DNA terjadi karena reaksinya dengan spesies oksigen reaktif.

Spesies oksigen reaktif juga dapat dihasilkan oleh radiasi pengion atau ultraviolet. Bahan kimia eksogen

tertentu dalam siklus redoks mengikuti metabolisme oleh sel, dengan produksi berikutnya elektron, yang dapat ditransfer ke molekul oksigen menghasilkan superoksida. Terlepas dari peristiwa tersebut, spesies oksigen reaktif dapat berinteraksi dengan biomolekul seluler, seperti DNA, yang mengarah ke modifikasi dan konsekuensi yang berpotensi serius bagi sel (Christopher, 2002). Radikal oksigen dapat menyerang DNA jika terbentuk di sekitar DNA seperti pada radiasi biologis.

PEMBAHASAN

Merokok, Oksidasi DNA, dan Kanker

Banyak faktor penyebab terjadinya kanker, baik internal maupun eksternal. Faktor internal terutama keberadaan gen-gen yang berperan pada siklus sel telah menjadi pusat perhatian dalam hubungannya dengan proses terjadinya pertumbuhan tumor. Dalam hubungannya dengan pertumbuhan tumor, terdapat dua golongan gen: Pertama adalah kelompok pemicu terjadinya tumor yang lazim disebut tumor *oncogenes*, seperti: gen c-myc dan gen ras; Kedua adalah kelompok penekan terjadinya tumor yang lazim disebut *tumor suppressor gene*, seperti: gen p53 dan gen Rb. Hingga saat ini banyak peneliti sementara menyimpulkan bahwa penyebab terjadinya kanker (50%) adalah adanya mutasi pada gen-gen tersebut (Putsztai *et al.*, 1996; Cotrans *et al.*, 1997).

Kandungan kimia berbahaya pada rokok menyebabkan terjadinya mutasi gen berkali-kali. Kombinasi mutasi gen dan kerusakan DNA dapat menyebabkan ketidakstabilan genetik dan berakibat penyakit kanker. Efek negatif merokok yang paling sering dijumpai adalah kanker. Merokok menyebabkan kanker paru-paru, kanker esofagus, kanker laring, dan kanker pankreas. Menurut data dari negara Amerika, merokok merupakan faktor utama (90% pada pria dan 79% pada wanita) penyebab kanker paru pada tahun 1989. Menurut penelitian Garfinkel dan Bofetta (1990), kegiatan merokok jelas meningkatkan resiko kanker pada ginjal, hati, anus, penis, dan juga leukemia akut.

Kandungan senyawa kimia dalam asap rokok akan mengakibatkan mutasi pada *deoxyribonucleic acid* (DNA). Pada tahun 1982, Gairola telah melakukan suatu penelitian eksperimental dan membuktikan transformasi malignansi pada sel yang disebabkan induksi oleh asap rokok. Pada tahun yang sama, Departemen Kesehatan Amerika juga melaporkan pernyataan yang sama. Penelitian selanjutnya oleh Hoffmann dan Hecht (1990) membuktikan bahwa inhalasi asap rokok dalam waktu yang panjang akan menginduksi pertumbuhan tumor.

Selain dari kanker, penyakit sistemik yang bersifat non-kanker terutama penyakit paru obstruktif kronis dan penyakit kardiovaskular terasosiasi dengan kebiasaan merokok. Asap rokok menginduksi sel inflamatori untuk melepaskan enzim elastase yang akan memecah elastin pada dinding alveoli. Oksidan dalam asap rokok akan menginaktivasi enzim alfa-antitripsin yang berperan untuk menghambat kerja enzim elastase. Hal ini menyebabkan kerusakan pada dinding alveoli yang bersifat kronik. Hubungan antara kebiasaan merokok dengan peningkatan resiko terhadap penyakit kardiovaskular aterosklerosis jelas terbukti dengan penelitian-penelitian. Studi yang dilakukan atas hubungan ini menyatakan bahwa merokok akan menyebabkan disfungsi pada vaskular endotelia, gangguan pada hemostatik dan koagulasi, serta abnormalitas pada sel-sel lipid.

Merokok juga menyebabkan masalah seksual dan reproduksi terutama pada wanita. Chow *et al.* (1996) menyatakan bahwa mekanisme yang mungkin terjadi meliputi efek toksisitas langsung pada sel ovum, gangguan pada motilitas saluran reproduksi, dan gangguan pada imunitas sehingga mengakibatkan infeksi pada tuba fallopi. Pada wanita hamil, merokok dapat menyebabkan terjadi komplikasi pada bayi lahir, di antaranya retardasi pada bayi, berat lahir rendah, aborsi secara spontan, serta risiko fatal pada janin. Terbukti bahwa karbon monoksida dalam asap rokok mampu menembus plasenta lalu mengikat hemoglobin janin. Pengikatan karbon monoksida pada hemoglobin mengakibatkan terbentuknya karboksi hemoglobin. Hal ini menyebabkan molekul oksigen tidak dapat mengikat pada hemoglobin dan mengakibatkan kekurangan oksigen pada janin.

Keberadaan 8-oksoguanosin sebagai indikator kerusakan oksidatif pada DNA

Senyawa 8-oksoguanosin merupakan salah satu biomarker kerusakan oksidatif DNA (DNA *adduct*). Asami *et al.* (1997) menggunakan 8-oksoguanosin sebagai biomarker terhadap paparan rokok pada kasus kanker, perokok sehat dan non perokok. Ditemukan bahwa kadar 8-oksoguanosin dalam paru-paru perokok lebih tinggi daripada non perokok. Kasai dan Nishimura pertama kali mempublikasikan pembentukan senyawa 8-oksoguanosin sebagai bentuk utama kerusakan oksidatif DNA pada tahun 1984. Senyawa mutagen sulit untuk diisolasi karena aktivitas mutagenik tidak terlalu tinggi dan senyawa mutagen tidak cukup stabil, sehingga dikembangkan suatu metode untuk menangkap senyawa mutagen yang reaktif dalam bentuk derivat guanin karena banyak senyawa mutagen

dan karsinogen bereaksi dengan basa dari asam nukleat, terutama dengan guanin.

Kadar 8-oksoguanosin dalam urin telah digunakan untuk menilai tingkat kerusakan oksidatif DNA pada keseluruhan tubuh dan dianggap sebagai cara terbaik untuk melihat tingkat kerusakan oksidatif pada DNA ini (Halliwell dan Whiteman, 2004). Sejauh ini ada 24 modifikasi basa terkait dengan serangan ROS (*Reactive Oxygen Species*) telah teridentifikasi. Di antara basa-basa termodifikasi ini, 8-oksoguanosin adalah *adduct* yang paling dominan. 8-oksoguanosin terbentuk melalui oksidasi basa guanin pada posisi C-8. DNA *adduct* ini terdeteksi dalam berbagai jaringan dan urin, serta merupakan biomarker yang paling banyak digunakan untuk kerusakan oksidatif DNA, baik secara *in vivo* maupun *in vitro*. Interaksi antara radikal hidroksil dengan basa pada untai DNA, seperti guanin, menyebabkan pembentukan C8-hidroksiguanin. Pada awalnya reaksi radikal hidroksil memicu pembentukan *adduct* radikal, kemudian oleh pengurangan satu elektron, terbentuklah 8-oksoguanosin.

Kenaikan kadar 8-oksoguanosin ditemukan dalam jaringan manusia, termasuk paru-paru dan leukosit perifer pada perokok. Peningkatan kadar 8-oksoguanosin juga ditemukan pada perokok pasif yang terpapar asap rokok di tempat kerja (Valavanidis, 2009). Konsep kenaikan kadar 8-oksoguanosin *adduct* dalam DNA mempunyai peranan penting dalam karsinogenesis dan pemicu sel tumor (Mussarat, *et al.*, 1996). Konsep kenaikan kadar 8-oksoguanosin ini digunakan oleh banyak peneliti, contohnya Matsui *et al.* (2000) yang menggunakan konsep ini untuk meneliti kadar 8-oksoguanosin pada jaringan kanker payudara dan juga Malins, *et al.* (1993) serta Mussarat *et al.* (1996) menggunakan konsep yang sama walau berbeda dalam metode penelitiannya. Ada beberapa indikator lainnya untuk mengetahui terjadinya stres oksidatif, misalnya *Malondialdehyde* (MDA) yang merupakan metabolit hasil peroksidasi lipid oleh radikal bebas. *Malondialdehyde* (MDA) dapat terbentuk apabila radikal bebas hidroksil seperti *Reactive Oxygen Species* (ROS) bereaksi dengan komponen asam lemak dari membran sel sehingga terjadi reaksi berantai yang dikenal dengan peroksidasi lemak. Peroksidasi lemak tersebut akan menyebabkan terputusnya rantai asam lemak menjadi berbagai senyawa toksik dan menyebabkan kerusakan pada membran sel. *Malondialdehyde* (MDA) merupakan senyawa yang dapat menggambarkan aktivitas radikal bebas di dalam sel sehingga dijadikan sebagai salah satu petunjuk terjadinya stres oksidatif akibat radikal bebas (Asni *et al.*, 2009).

KESIMPULAN

Kandungan nikotin dalam rokok terbukti mengakibatkan efek kecanduan pada para perokok. Nikotin memicu pelepasan *neurotransmitter*, salah satunya adalah dopamin yang memiliki efek menimbulkan rasa tenang dan bahagia bagi perokok. Nikotin yang memiliki efek meningkatkan kadar dopamin dalam otak, akan memicu perasaan gelisah dan stress bila kadar nikotin dalam otak menurun. Paparan nikotin yang berulang pada perokok akan meningkatkan kemampuan adaptasi otak terhadap nikotin. Kebiasaan merokok dapat menyebabkan kerusakan oksidatif pada DNA. Paparan asap rokok menimbulkan mutasi gen berkali-kali. Selanjutnya kombinasi mutasi gen dan kerusakan DNA dapat menyebabkan ketidakstabilan genetik dan meningkatkan resiko kanker. Kerusakan oksidatif DNA dapat diidentifikasi dengan mengukur kadar 8-oksoguanosin yang merupakan biomarker kerusakan oksidatif. Beberapa penelitian telah mengungkapkan hubungan antara kadar 8-oksoguanosin dengan kerusakan oksidatif DNA. Pada perokok aktif maupun pasif, ditemukan adanya peningkatan kadar 8-oksoguanosin, terutama pada jaringan paru-paru dan leukosit peripheral. Konsep kenaikan 8-oksoguanosin dalam DNA memegang peranan penting dalam karsinogenesis dan pemicu sel tumor.

DAFTAR PUSTAKA

- Akehurst, B. C. 1970. *Tobacco*. London: Longman press.
- Anonim1. 2004. Penggunaan Tembakau dan Efeknya terhadap Kesehatan. <http://www.litbang.depkes.go.id>. Diakses pada 7 April 2013.
- Anonim2. 2007. Ekonomi Tembakau Indonesia. <http://www.worldlungfoundation.org>. Diakses pada 7 April 2013.
- Asni, E., et al., 2009. Pengaruh Hipoksia Berkelanjutan Terhadap Kadar Malondialdehid, Glutation Tereduksi, dan Aktivitas Katalase Ginjal Tikus. *Majalah Kedokteran Indonesia*, 59(12): 595-600.
- Barber, S., Adioetomo, S.M., Ahsan, A., & Setyonaluri, D. 2008. *Tembakau di Indonesia*. Laporan Penelitian. Lembaga Demografi Fakultas Ekonomi Universitas Indonesia. Jakarta.
- Belleve et al., 1996. *Zat Gizi Antioksidan Penangkal Senyawa Radikal Pangan dalam Sistem Biologis*. Dalam Prosiding Seminar Senyawa Radikal dan Sistem Pangan : Reaksi Biomolekuler, Dampak Terhadap Kesehatan dan Penangkalannya. CFNS-IPB dan kedutaan Besar Prancis-Jakarta.
- Benowitz, N. L. 1988. Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. *The New England Journal of Medicine*, 319:1318-1330.
- Benowitz, N.L. & Fu, H. 2007. Smoking & Occupational Health. In J. Ladou (Eds), *Occupational & Environmental Medicine*, 4th Edition, (p. 710-718).
- Benowitz, N. L. 2010. Nicotine Addiction. *The New England Journal of Medicine*, 362 (24).
- Bozarth, Pudiak, C.M. dan Kuo Lee, R. 1997. Self-limiting action of nicotine on brain reward mechanisms. *Society for Neuroscience Abstracts*, 23: (1843).
- Britton, J., and Edwards. F. 2007. Tobacco Smoking, harm reduction, and nicotine product regulation. *Lancet* 317 (9610) :441-445.
- Burns, D.M. 2005. Nicotine Addiction. In D.L. Kasper, E. Braunwalds, A.S. Fauci, S.L.Hauser, D.L.Longo, & J.L. Jameson (Eds), *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th edition, (p.2573-2577). New York: McGraw-Hill.
- Caron, L., Karkazis, K., Raffin A. T., Swan. G., and Koenig, B. A., 2005. Nicotine addiction through a neurogenomic prism: Ethics, public health, and smoking. *Nicotine & Tobacco Research*, 7 (2) : 181-197.
- Chow et al., 1996. Oxidative DNA Damage Induced by Superoxide. *Biochem. J.* 287: 902-906.
- Christopher M. Somers, Carole L. Yauk, Paul A. White, Craig L. J. Parfett, and James S. Quinn. 2002. Air Pollution Induces Heritable DNA Mutations. *PNAS* Vol. 99 No. 25 pp. 15904-15907.
- Cooke, J. P. 2003. Nicotine addiction through a neurogenomic prism: Ethics, public health, and smoking. *Nicotine Tob Res.* Vol. 7, No. 2.
- Cotrans et al., 1997. *Drug Metabolism and Disposition*. Vol. 31, No. 3.
- Costa et al., 2005. Molecular evidence for an activator-inhibitor mechanism in development of embryonic feather branching. *Proc. Natl. Acad. Science* 102: 11734-11739.
- Cremlyn R. 1978. *Pesticides: Preparation and Mode Of Action*. New York: John Wiley & Sons press.
- Dizdaroglu, M. and Jaruga, P. 1996. Repair of Products of Oxidative DNA Base Damage in Human Cells. *Nucleic Acids Res.* 24: 1384-1394.
- Esch, T., and Stefano, G. B., 2004. The neurobiology of pleasure, reward processes, addiction and their health implications. *Neuroendocrinology Letters*, 4 (25).
- Forrest et al., 1994. *Biomedical EPR – Part A: Free Radicals, Metals, Medicine and Physiology*. USA: University of Denver press.
- Garfinkel, R dan Boffeta. 1990. Chronopharmacokinetics of nicotine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. Vol. 60, No. 4.
- Gairola et al., 1982. Oxidative DNA Damage Induced by Simultaneous Generation. *Biochem. J.* 285:607-611.
- Goldman, R dan Klatz, R. 2007. *The New Anti-Aging Revolution*. Malaysia: Printmate Sdn. Bhd. p. 19-25.
- Gupta, C. 2001. The public Health Impact Tobacco.

- Current Science*: 81(5).
- Halliwell, B. and Whiteman, M. 2004. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture. *British Journal of Pharmacology*, 142: 231-255.
- Hoffmann, E., Zia, M., Bodin, L., Zeman, M., Sellers, E.M. & Tyndale, R.F. 2000. Duplications and Defects in The CYP2A6 Gene: Identification, Genotyping, and In Vivo Effects on Smoking. *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics*. Vol. 58, No. 4.
- Hukkanen, J., Jacob III, P. & Benowitz, N.L. 2005. Metabolism and Disposition Kinetics of Nicotine. *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics*. Vol. 57, No. 1.
- Hyde, D. 2009. *Introduction to Genetics Principles*. Boston: McGraw-Hill. p. 764-767.
- Jakus. 2002. Opposite regulation of uncoupling protein 1 and uncoupling protein 3 in vivo in brown adipose tissue of cold exposed rats. Department of biochemistry, faculty of medicine, university of Pecs, Szigeti ut 12, Pecs, Hungary. *www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed*, 519(1-3):210-4.
- Kalat, J. W. 1984. *Biological Psychology* 2nd edition. California: Wadsworth Publishing Company.
- Kasai, H. 1997. Analysis of a form of oxidative DNA damage, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, as a marker of cellular oxidative stress during carcinogenesis. *Mutation Research.*, 387: 147-163.
- Klauning and Kamendulis. 2004. Assays of Oxidation DNA Damage Biomarkers. *Meth. Enzymol.* 243, 15-27.
- Kuschner, W.G. & Blanc, P.D. 2007. Gases & Other Airborne Toxicants. In J. Ladou (Eds), *Occupational & Environmental Medicine*, 4th Edition, (p. 515-531). New York: McGraw-Hill.
- Lader, D. 2007. *Smoking-related Behaviour and Attitudes*. Omnibus Survey Report, 36.
- Langseth, L. 1995. *Oxidants, Antioxidants and Disease Prevention*. Belgium: ILSI Europe.
- Lodovici, M., E. Bigagli. 2009. Biomarkers of induced active and passive smoking damage. *International Journal of Environment Research and Public Health.*, 6: 874-888.
- Marnett et al., 2000. Effects of Prototypical Microsomal Enzyme Inducers on Cytochrome P 450 Expression in Cultured Human Hepatocytes. *Drug Metabolism and Disposition*. Vol. 31, No.4.
- Marcus S. Cooke, Mark D. Evans, Miral Dizdaroglu, and Joseph Lunec. 2003. Oxidative DNA Damage: Mechanisms, Mutation, and Disease. *The FASEB J.* 17: 0892-6638/03/0017-1195.
- McPhee, S.J & Pignone, M. 2007. Disease Prevention and Health Promotion. In S.J. McPhee, M.A. Papadakis, & L.M. Tierney Jr (Eds), *Current Medical Diagnosis and Treatment*, 47th Edition, (p. 1-16). New York: McGraw-Hill.
- Mussarat, J. et al., 1996. Prognostic and Aetiological Relevance of 8-hydroxyguanosine in Human Breast Carcinogenesis. *Eur. J. Cancer*, 32: 1209-1214.
- Murray, R.K. 2006. Metabolism of Xenobiotics. In R.K. Murray, D.K. Granner, & V.W. Rodwell (Eds), *Harper's Illustrated Biochemistry*, 27th Edition, (p. 633-640). New York: McGraw-Hill.
- National Institute on Drug Abuse. 2009. Tobacco Adiction. *www.nida.nih.gov/pdf/tobaccoRRS_v16.pdf*. Diakses pada 7 April 2013.
- National Institute Of Health. 2011. DNA Damage. *http://www.science-education.nih.gov*. Diakses pada 7 April 2013.
- O'Connell, J. 2009. *The Adolescent Brain and Substance Use*. State Superintendent of Public Instruction California Department of Education. California.
- Patel, B.P., U.M. Rawal et al., 2008. Tobacco, antioxidant enzymes, oxidative stress, and genetic susceptibility in oral cancer. *Am.J. Clin. Oncol*, 31: 454-459.
- Perwitasari, M. L. dan Martosupono, M. 2008. Potensi Tembakau Sumber Pangan, Farmasi dan Energi. *Jurnal Eksplanasi*, 3 (5) : 9-48.
- Pratap et al., 2004. Genes and Proteins involved in the regulation of osteogenesis. *Cancer Res.* 63: 5357-62.
- Pusztai, L., C.E. Lewis, and E. Yap. 1996. *Cell Proliferation in Cancer Regulation Mechanisms of Neoplastic Cell Growth*. Oxford: Oxford University Press.
- Schroeder, P., Schieke, F.M. & Morita, A. 2006. Premature Skin Aging by Infra Red Radiation, Tobacco Smoke and Ozone. In B.A. Gilchrest & J. Krutmann (Eds), *Skin Aging*, 1st Edition, (p. 47-48). Berlin: Springer.
- Swasembada. 2000. *Suplemen Rokok: Era Baru Industri Rokok Indonesia*. Edisi No.08/XVI/19 April – 3 Mei 2000.
- Suryohudoyo, P. 2000. *Kapita Selekta Ilmu Kedokteran Molekuler*. Jakarta : CV. Infomedika. p. 31-46
- Tyndale, R.F. & Sellers, E. 2005. Variable CYP2A6-Mediated Nicotine Metabolism Alters Smoking Behavior and Risk. *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics*. Vol. 29, No. 4.
- Valavanidis, T. 2009. 8-OHdG: A Critical Biomarker of Oxidative Stress and Carcinogenesis. *Journal of Environmental Science and Health. Part C: Environmental Carcinogenesis and Ecotoxicology Reviews*.
- Valko et al., 2006. Genes and Population. In I.D. Young (Eds), *Medical Genetics*, 1st Edition, (p. 136-151). New York: Oxford University Press, Inc.
- Ziech, D., R. Franco et al., 2011. Reactive Oxygen Species (ROS) – Induced Genetic and Epigenetic Alterations in Human Carcinogenesis. *Mutation Research.*, 711: 167-173.