

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Rokok

2.1.1 Prevalensi Perokok di Indonesia

Beberapa hasil survey di Indonesia, seperti RISKESDAS, GYTS dan GATS menunjukkan besarnya masalah konsumsi rokok bagi kesehatan masyarakat. RISKESDAS merupakan survey nasional kesehatan berbasis populasi yang dilakukan secara rutin setiap tiga tahun di Indonesia. GYTS adalah survey berbasis sekolah untuk masalah merokok pada anak sekolah usia 13 – 15 tahun dan masyarakat sekolah yang telah dilakukan di beberapa Negara termasuk di Indonesia. Survey mengenai konsumsi rokok yang terkini adalah GATS 2011 yang dapat menggambarkan secara lebih tajam besarnya masalah rokok pada orang dewasa (15 tahun ke atas). Survei-survei besar tersebut diatas menggambarkan besarnya masalah rokok dan dampaknya bagi kesehatan di Indonesia (Tobacco Control Support Center, 2011).

Usia memulai kebiasaan merokok di Indonesia relatif tergolong muda. Survei *Global Youth Tobacco 2006* menemukan bahwa di antara siswa usia 13-15 tahun, 24 persen laki-laki dan 4 persen perempuan mempunyai kebiasaan merokok. Di antara mereka yang pernah mencoba merokok, sekitar 1 dari 3 laki-laki dan 1 dari 4 perempuan mencoba merokok untuk pertama kalinya sebelum berusia 10 tahun (WHO, 2009). Menurut survei tersebut, akses dan ketersediaan rokok mudah diperoleh, 6 dari 10 perokok muda usia 13-15 tahun menunjukkan bahwa mereka membeli rokok di toko. Sepanjang waktu kecenderungan usia mulai kebiasaan merokok terus turun ke usia yang lebih muda lagi. Usia rata-rata

mulai merokok di kalangan perokok usia 15 tahun ke atas, turun dari 18.8 pada 1995 menjadi 18.3 pada 2001 (Kementerian Kesehatan, 2004).

Tabel 1.1: Prevalensi Perokok Aktif di Indonesia
(Sumber: Tobacco Control Support Center – IAKMI)

Prevalensi (RISKESDAS 2007)
65.6% Laki-laki merokok (tertinggi di Sulawesi Tenggara: 74.2%)
5.2% Perempuan merokok (tertinggi di NTT: 9.2%)
37.3% Remaja laki-laki (15 – 19 th) merokok
1.6% Remaja perempuan (15 – 19 th) merokok
3.5% Anak laki-laki usia 10 – 14 th merokok
0.5% Anak Perempuan (10 – 14 th) merokok
Prevalensi (GATS 2011)
67% laki-laki merokok
2.7% perempuan merokok
80.4% dari populasi yang merokok saat ini menghisap rokok kretek saja
1.7% populasi mengkonsumsi tembakau kunyah (L: 1.5%, P:2%)
Prevalensi merokok pada anak sekolah usia 13 -1 5 tahun (GYTS 2009)
30.4% Anak sekolah pernah merokok (L:57.8%, P:6.4%)
20.3% Anak sekolah adalah perokok aktif (L: 41%, P: 3.5%)

Sebagian besar anak usia 13 – 15 tahun dapat secara bebas membeli rokok di toko/warung. Lebih dari separuh perokok pasif adalah kelompok rentan seperti perempuan dan balita. Delapan dari sepuluh orang di Indonesia terpapar asap rokok di rumah makan umum. Prevalensi

perokok pasif lebih tinggi pada kelompok remaja muda usia sekolah (13 – 15 tahun) dan sebagian besar adalah karena mempunyai orangtua perokok (Tobacco Control Support Center, 2011).

Meskipun secara nasional tidak cukup tersedia data longitudinal untuk mengetahui secara pasti apakah angka prevalensi merokok di kalangan perempuan meningkat, namun beberapa bukti menunjukkan bahwa kebiasaan merokok terus meningkatkan di kalangan remaja putri (Aditama dkk., 2006). Ada pendapat bahwa sikap yang menganggap perempuan merokok tidak sesuai dengan budaya, sekarang melunak terutama pada masyarakat yang terpengaruh budaya kota (Barraclough, 1999). Analisis baru-baru ini tentang iklan rokok di Indonesia juga menekankan bahwa sejak 2002 sejumlah iklan merek rokok menggambarkan perempuan muda penuh gaya dan memberi pesan yang mempromosikan bahwa merokok untuk perempuan modern sekarang sudah bisa diterima. Konsisten dengan hal ini, Tabel 2 menunjukkan bahwa perempuan yang berpendidikan lebih tinggi lebih mungkin menjadi perokok dibanding mereka dengan pendidikan yang lebih rendah (Reimondos et.al, 2012).

Meskipun angka prevalensi merokok di kalangan perempuan saat ini relatif rendah, perempuan dan anak-anak masih mempunyai resiko kesehatan sebagai perokok pasif yang disebabkan adanya laki-laki merokok di rumah atau di tempat-tempat tertutup lainnya (Barraclough, 1999). Menurut survei Perokok Muda Dunia 2006 (*Global Youth Tobacco Survey*), 6 dari 10 siswa usia 13-15 mempunyai satu atau lebih orangtua perokok, dan 65 persen tinggal di rumah dimana ada orang lain yang merokok (WHO, 2009). Di tingkat nasional, analisis Survei Sosial Ekonomi Nasional 2001 memperkirakan bahwa hampir 50 persen dari total

penduduk terkena dampak perokok pasif yang disebabkan oleh anggota keluarga yang merokok di dalam rumah (Kementerian Kesehatan, 2004).

Tabel 1.2: Pola merokok perempuan (persentase baris tertimbang), Jakarta, Tangerang, dan Bekasi, 2011

Sumber: The 2010 Greater Jakarta Transition to Adulthood Survey

Kelompok Umur**	Bukan Perokok		Perokok		Total %	Total N
	Tidak Pernah Merokok	Dulu Perokok	Perokok Setiap Hari	Perokok Sesekali		
20-24	90	5	2	2	100	471
25-29	92	4	3	2	100	572
30-34	91	6	3	0	100	654
Pendidikan Tertinggi**						
SD atau kurang	97	2	2	0.2	100	297
SMP	93	4	2	2	100	318
SLTA	89	6	3	2	100	773
Diploma/Sertifikat	92	4	4	1	100	169
Sarjana	86	6	5	2	100	195
Total	91	5	3	2	100	1,753

Tabel 1.3 : Prevalensi Perokok Pasif di Indonesia

(Sumber: Tobacco Control Support Center – IAKMI)

RISKESDAS 2007
40.5% dari total populasi adalah perokok pasif (L: 26%, P: 54.5%)
59.1% Anak balita adalah perokok pasif (L: 59.2, P: 59%)
GATS 2011
51.3% terpapar asap rokok di lingkungan kerja

78.4% terpapar asap rokok di rumah
85.4% terpapar asap rokok di tempat makan umum
GYTS 2009
68.8% Anak sekolah usia 13 – 15 tahun terpapar asap rokok dalam rumah
78.1% Anak sekolah usia 13 – 15 tahun terpapar asap rokok di luar rumah
72.4% Anak sekolah usia 13 – 15 tahun mempunyai orang tua merokok

2.1.2 Kandungan Rokok

Asap tembakau mengandung stimulan yang bernama nikotin, yang menyebabkan ketergantungan fisik dan psikologis kuat. Pusat Pencegahan dan Pengendalian Penyakit percaya bahwa nikotin dapat sama adiktifnya dengan heroin atau kokain. Nikotin adalah vasokonstriktor dan toksin saraf dan telah diklasifikasikan sebagai insektisida kelas I. Tingkat adiksi terkuat adalah saat asap tembakau dihirup ke paru-paru. Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa nikotin dieliminasi dari tubuh dalam 2-3 hari, namun terbukti bahwa gejala sisa (*withdrawal symptom*) secara fisik maupun psikis dapat bertahan dalam tubuh lebih lama (Gladwell, 2012).

Terdapat sekitar 4000 senyawa pada tembakau, 100 di antaranya diidentifikasi sebagai racun dan 63 dikenal sebagai senyawa karsinogen. Nikotin umumnya diketahui sebagai bahan paling berbahaya pada tembakau, tapi ada senyawa lain, yaitu arsenik; sianida; karbon monoksida, yang juga dapat ditemukan pada asap knalpot kendaraan bermotor; formaldehida (biasanya digunakan untuk balsam pada mayat), ammonia bromida, yang juga ditemukan juga pada pembersih lantai (Gladwell, 2012).

Berikut adalah beberapa contoh dari apa yang Samuel Green, NIDA, Meta Lander, Prof. Hinds, dan Dr. Wood berarti tentang mengapa Toxic Tobacco Smoke (TTS) dapat membunuh. Rokok secara inheren berbahaya. Kata sifat hukum yang bersangkutan adalah "ultrahazardous." Departemen Kesehatan dan Layanan Kemanusiaan (Department of Health and Human Services atau DHHS), dalam "Mengurangi Dampak Merokok terhadap Kesehatan": 25 Years of Progress: Laporan dari Surgeon General, Publikasi CDC 89-8411, pp 81-84 dan 86-87 (1989) daftar aspek penting bahan merusak pada tembakau termasuk daftar berikut ini:

- a. asetaldehida (1.4 + mg) arsen (500 + ng)
- b. benzo (a) pyrene (.1 + ng)
- c. cadmium (1.300 + ng)
- d. crotonaldehida (.2 + mg)
- e. kromium (1.000 + ng)
- f. ethylcarbamate 310 + ng)
- g. formaldehida (1,6 + mg)
- h. hidrazin (14 + ng)
- i. lead (8 + mg)
- j. nikel (2.000 + ng)
- k. polonium radioaktif (.2 + Pci) (Pletten, 1999).

2.1.3 Efek Asap Rokok

Efek asap tembakau pada kesehatan tubuh berkaitan dengan merokok aktif (direct tobacco smoking), pada perokok pasif, dan inhalasi dari lingkungan atau *secondhand tobacco smoke*. Saat asap tembakau dihirup, ribuan kimia masuk ke aliran darah dan berjalan ke seluruh tubuh.

Dampak merokok pada sistem organ tubuh manusia telah terbukti pada beberapa penelitian dan insiden penyakit pada penderita di lingkungan dengan asap rokok baik aktif maupun pasif. Pada mata, telah terbukti bahwa senyawa kimia yang berbeda-beda pada tembakau dapat merusak makula, yang merepresentasikan bagian paling sensitif pada retina. Pembuluh darah yang kecil dapat pecah melalui makula, mengakibatkan kerusakan yang ireversibel. Merokok juga dapat menyebabkan perubahan morfologi dan fungsional lensa dan retina karena efek aterosklerotik dan trombotiknya pada kapiler okuler (Gladwell, 2012).

Tidak diragukan lagi dampak asap rokok dan kandungan berbahayanya terhadap jaringan yang langsung terkena, yaitu sistem pernafasan. Merokok adalah faktor resiko untuk semua kanker yang berhubungan dengan laring, kavitas oral, dan esofagus. Perokok berat mempunyai resiko mortalitas terhadap kanker laringeal 20-30 lebih besar daripada bukan perokok. Tar dalam asap rokok dapat secara langsung merusak sel-sel pada jalur napas paru. Hal ini dapat menyebabkan kanker pada paru atau laring. Selain itu, juga mengakibatkan bronkitis kronis dan emfisema. Beberapa faktor yang berkontribusi pada kanker paru: dosis harian tembakau, durasi merokok, dan bentuk tembakau, dalam hal ini dalam bentuk asap yang dihirup (Gladwell, 2012).

Jantung dan sirkulasi merupakan sistem organ yang secara langsung berhubungan dengan sistem pernafasan, terutama karena fungsinya yang memompa dan membawa oksigen serta nutrisi ke seluruh tubuh, dan asupan besar tersebut didapat dari sistem pernafasan. Dua efek utama merokok pada jantung dan sirkulasi adalah: peningkatan denyut jantung, dan peningkatan tekanan darah yang signifikan. Hal ini terjadi

karena nikotin menyerang langsung pada saraf, menyebabkan denyut jantung meningkat dan konstiksi pembuluh darah. Karena perokok mempunyai paru-paru yang dipenuhi dengan asap berbahaya, jantung memompa lebih keras untuk mendapat oksigen yang cukup untuk seluruh tubuh. Merokok juga dapat meningkatkan kolesterol dan level fibrinogen dalam darah. Penyakit jantung dan sirkulasi yang disebabkan merokok di antaranya:

- a. Penyakit jantung koroner
- b. Aneurisma
- c. Penyakit pembuluh darah perifer (PVD)
- d. Stroke (Gladwell, 2012).

Merokok berhubungan dengan terbentuknya lemak pada arteri karotis, arteri utama pada leher yang menyuplai darah menuju otak, yang mana merepresentasikan faktor terpenting dalam terjadinya stroke. Bahan berbahaya lain pada asap tembakau: nikotin meningkatkan tekanan darah, karbon monoksida menurunkan kadar oksigen yang dibawa darah menuju otak; asap rokok membuat darah lebih kental dan lebih rentan untuk menyumbat (Gladwell, 2012).

Pada sistem pencernaan, merokok telah menunjukkan efek berbahaya di semua bagian, seperti heartburn (nyeri dada karena refluks asam lambung), peptic ulcers, Crohn's disease, gallstones atau batu ginjal, dan kanker perut. Selain itu, penelitian menunjukkan bahwa hampir separuh faktor dari kanker ginjal dan kantung kemih pada laki-laki disebabkan karena merokok (Gladwell, 2012).

Pada lapisan terluar tubuh, yaitu rambut dan kulit, merokok dapat merusak, terutama kolagen, yang menjaga kulit tetap elastis. Perokok mempunyai kerut yang lebih dalam di seluruh wajah karena nikotin mengkonstriksi kapiler-kapiler kecil yang menutrisi kulit. Tidak hanya itu, perokok juga lebih rentan untuk penipisan rambut dan pertumbuhan rambut abu-abu. Telah terbukti bahwa kimia asap tembakau adalah racun yang menghambat pertumbuhan sel baru. Jaringan pada perokok tidak mendapat asupan darah yang adekuat untuk proses penyembuhan. Perokok juga mempunyai resiko yang lebih tinggi dalam osteoporosis (Gladwell, 2012).

Merokok pasif merupakan bernafas pada lingkungan yang mengandung asap tembakau, lingkungan yang mengandung asap dari tembakau yang terbakar dan dihembuskan dari asap utama rokok (oleh perokok aktif). Pusat Pengendalian dan Pencegahan mengklaim bahwa sekitar 90% orang yang tidak merokok di Amerika Serikat telah terekspos asap tembakau lingkungan atau *secondhand tobacco smoke*. Telah terbukti bahwa paparan konstan asap tembakau di tempat kerja maupun di rumah, dapat meningkatkan resiko serangan jantung hampir dua kali lipat. Konsil American Heart Association (AHA) pada Cardiopulmonary and Critical Care telah mempublikasikan studi yang mengklaim bahwa asap tembakau adalah penyebab utama yang dapat dicegah pada kematian dan penyakit kardiovaskular. Masalah kesehatan yang berhubungan dengan *secondhand smoking* di antaranya adalah:

- a. Asma pada anak-anak
- b. Infeksi saluran nafas bawah
- c. Kanker paru

- d. Penyakit jantung koroner
- e. Bahayanya pada fetus (Gladwell, 2012).

2.1.4 Efek Asap Rokok Terhadap Pembuluh Darah

Studi epidemiologi skala besar telah secara konsisten menghubungkan merokok dengan dampak dari resiko penyakit jantung aterosklerotik, dan beberapa peneliti menyebutkan bahwa 10 dari 1.000 kematian dini pada bukan-perokok dapat dikaitkan dengan merokok pasif, yang mayoritas disebabkan iskemia jantung. Peneliti menunjukkan bahwa merokok pasif, dengan *dose-dependent manner*, dengan disfungsi endotel yang signifikan, sebuah kunci peristiwa aterogenesis pada remaja dan dewasa muda yang sehat (Celermajer et.al, 1996).

Bukti medis menunjukkan bahwa bahkan paparan pendek (misalnya 30 menit) TTS (*Toxic Tobacco Smoke*) menyebabkan efek kardiovaskular yang merugikan dalam tujuh hal : (i) penurunan elastisitas arteri, (ii) gangguan fungsi endotel , (iii) peningkatan aktivasi platelet; (iv) gangguan fungsi otonom jantung (*heart rate variability*), (v) gangguan metabolisme lipid, (vi) penurunan toleransi latihan/olahraga, dan (vii) menimbulkan partikel-partikel asing di paru, yang dapat menghambat pernapasan dan aliran darah, sehingga meningkatkan beban kerja jantung. Contoh: paparan TTS untuk lima menit mengakibatkan berkurangnya elastisitas arteri sebesar 21 % pada pasien yang menjalani kateterisasi jantung untuk angina (Pletten, 1999).

Asap tembakau lingkungan mengandung sekitar 85% asap sekunder rokok (dari ujung pembakaran pada rokok) dan 15% asap yang dihembuskan perokok. Karena rokok terbakar pada suhu yang lebih tinggi

saat dihisap, pembakarannya lebih sempurna, dan beberapa komponen toksik dari asap tembakau dipecah atau terfilter sebelum dihisap. Dampaknya, banyak zat-zat toksik, seperti karbon monoksida dan benzopyrene, ditemukan pada konsentrasi yang lebih tinggi pada asap sekunder daripada asap yang dihisap, dan lebih dari 4.000 kimia lain yang terdapat pada asap tembakau di lingkungan (Celermajer et.al, 1996).

Studi di laboratorium hewan telah menunjukkan bahwa merokok pasif dapat meningkatkan aterosklerosis pada kelinci yang diberi makan pakan berkolesterol dan pada ayam. Tapi sedikit studi yang memperkirakan efek dari merokok pasif pada dinding arteri manusia. Karena disfungsi endotel adalah gambaran awal dari aterogenesis *in vitro* pada hewan laboratorium, dan pada manusia, hal ini dapat mewakili pertanda penting dari kerusakan vaskuler (Celermajer et.al, 1996).

Satu atau lebih dari kandungan-kandungan ini dapat merusak dinding arteri; pada hewan coba, paparan asap tembakau lingkungan dihubungkan dengan disfungsi endotel dan aterosklerosis yang lebih cepat. Asap tembakau lingkungan dosis rendah maupun tinggi dapat meningkatkan persentase arteri yang terlapisi oleh atheroma pada kelinci yang diberi pakan tinggi kolesterol, dan memaparkan ayam jantan sebagai hewan coba pada asap tembakau lingkungan secara rutin oleh orang-orang pada lingkungan yang penuh asap rokok dikaitkan dengan peningkatan ukuran plak atheroma. Sun et al. telah menunjukkan bahwa pemberian diet dengan l-arginin (prekursor nitric oxide, atau *endothelium-derived relaxing factor*) melindungi kelinci yang diberi pakan tinggi kolesterol dari disfungsi endotel yang terkait dengan paparan asap tembakau lingkungan, menunjukkan bahwa terganggunya produksi *nitric*

oxide pada endotel dapat menjadi patogenesis penting pada hewan coba aterosklerosis yang terkait asap tembakau lingkungan (Celermajer et.al, 1996).

Nikotin, komponen utama asap rokok, memengaruhi kesehatan pembuluh darah yang akan mengawali pembentukan aterosklerosis, atau membentuk endapan kolesterol pada pembuluh darah. Nikotin mencederai dinding pembuluh darah, dan membuat kolesterol LDL menempel pada lapisan pembuluh darah, menurut Institut Teknologi Massachussetts. Akumulasi kolesterol LDL pada pembuluh darah mengakibatkan penyempitan pembuluh darah, yang dapat mengurangi aliran darah ke tungkai, lengan, jantung, dan otak (Walker, 2013).

Otsuka et al. menemukan bahwa paparan TTS akut selama 30 menit menghasilkan penurunan fungsi endotel kurang lebih setara dengan mereka yang perokok aktif. Burghuber et al. menemukan bahwa paparan TTS 20 menit menyebabkan penurunan sensitivitas platelet untuk prostasiklin, sehingga meningkatkan kecenderungan untuk agregasi platelet.

Sinzinger dan Kefalides menemukan bahwa paparan TTS akut hanya 15 menit menyebabkan penurunan sensitivitas platelet terhadap efek anti-agregasi prostaglandin. Schmid et al. melaporkan bahwa satu jam terpapar TTS meningkat secara signifikan tingkat tromboksan dalam darah, indikator aktivasi platelet.

2.2 Stres Oksidatif

2.2.1 Definisi Stres Oksidatif

Kaitan dekat antara stres oksidatif dengan penyakit yang berhubungan dengan gaya hidup telah umum diketahui. Stres oksidatif didefinisikan sebagai “status dimana oksidasi melebihi sistem antioksidan dalam tubuh, hilangnya keseimbangan antara keduanya.” (Naito, Yoshikawa, 2002).

Untuk organisme aerob, mekanisme untuk menghilangkan spesies oksigen aktif yang sangat reaktif menjadi sangat penting. Maka dari itu, beberapa mekanisme pertahanan dari antioksidan membuat proses evolusi. Reaktivitas yang tinggi dari metabolisme oksigen ini digunakan untuk mengontrol berbagai fenomena biologis. Dari sudut pandang biologis, berbagai radikal bebas turunan dari oksigen telah mendapat sorotan karena beberapa alasan berikut: berbagai jenis oksigen aktif diproduksi tubuh selama proses penggunaan oksigen. Karena tubuh didesain dengan mekanisme untuk menghilangkan spesies oksigen aktif dan radikal bebas, metabolisme ini tidak sepenuhnya menjadi ancaman di bawah kondisi fisiologis. Namun, bila spesies oksigen aktif atau radikal bebas diproduksi berlebihan atau pada tempat-tempat tertentu, maka keseimbangan antara pembentukan (*formation*) dan pembuangan (*removal*) akan hilang, menghasilkan stres oksidatif. Hasilnya, spesies oksigen aktif dan radikal bebas muncul saat reaksi oksidatif melebihi reaksi antioksidan karena keseimbangan di antara keduanya telah hilang. Namun, stres oksidatif sebenarnya berguna untuk beberapa keadaan. Contohnya, stres oksidatif menginduksi apoptosis untuk mempersiapkan jalur lahir saat proses melahirkan. Selain itu, mekanisme pertahanan biologis juga dikuatkan dengan stres oksidatif saat olahraga dan iskemia. Maka dari itu, definisi stres oksidatif yang lebih tepat bisa menjadi “sebuah kondisi

dimana oksidasi yang melebihi sistem antioksidan karena keseimbangan di antaranya hilang.” (Naito, Yoshikawa, 2002).

2.2.2 Penyebab Stres Oksidatif

Penyebab penyakit yang disebabkan karena gaya hidup dapat dibedakan menjadi tiga kategori besar, yaitu genetik, kebiasaan / habitual, dan lingkungan. Kategori gen banyak dihubungkan dengan stres oksidatif biologis, dengan gen NO sintetase (NOS) dan heme oksigenase (HO) dipertimbangkan menjadi kandidat penyakit-penyakit tersebut. Tetapi, penyakit karena gaya hidup seringkali multifaktorial, menjadikannya sulit untuk diidentifikasi faktor penyebabnya. Perkembangan terbaru pada bidang biologi molekuler telah memungkinkan untuk mendapatkan berbagai informasi pada *microchips* DNA dan menyediakan program komputer yang efisien untuk menganalisa dengan hasil yang menjanjikan (Naito, Yoshikawa, 2002).

Banyak kebiasaan sehari-hari yang berkaitan dekat dengan stres oksidatif, seperti contohnya merokok, konsumsi alkohol, dan diet reguler. Kebiasaan diet (makan sehari-hari) di Jepang telah mengalami perubahan seiring bertambahnya tahun. Saat asupan energi yang berhubungan dengan nutrisi utama dihitung, kadar lemak melebihi 25%, yang menandai perubahan ini. Banyak faktor lingkungan yang memunculkan spesies oksigen aktif dan kerusakan DNA yang disebabkan oleh oksigen radikal, yang merupakan masalah serius karena berkaitan dengan karsinogenesis. Untuk mencegah perkembangan penyakit karena gaya hidup, instruksi mengenai bagaimana menjalani hidup sehat harus diberikan secara individual tergantung level aktivitas antioksidan yang dapat diketahui dengan *biomarker pertinent* (Naito, Yoshikawa, 2002).

2.2.3 Mekanisme Stres Oksidatif Pada Pembuluh Darah

Sejumlah studi menunjukkan bahwa perokok kronis memiliki peningkatan resiko untuk penyakit serebral dan arteri koroner. Namun, mekanisme pasti dari merokok yang berkontribusi terhadap pembentukan dan manifestasi klinis dari penyakit ini belum diketahui. Peneliti pada literatur ini mendemonstrasikan bahwa asap rokok mengandung superoksida dan sejumlah besar spesies oksigen reaktif (ROS). Telah dihipotesiskan bahwa efek samping merokok dapat berakibat akumulasi kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh ROS pada sel-sel endotel (Tsuchiya, 2002).

Sel-sel ini secara konstitutif mensintesa nitric oxide (NO) dari L-arginine dengan enzim endogen, sintesa NO, untuk mengatur tonus vaskuler, aliran darah lokal, dan perfusi jaringan. Konsentrasi plasma NO yang rendah, yang mana pertanda mungkin (*possible*) dari disfungsi endotel, bersamaan dengan rendahnya konsentrasi plasma asam askorbat, telah dilaporkan pada perokok yang telah terbiasa merokok pada jangka waktu yang lama. Kondisi ini dapat mempercepat insufisiensi pada arteri koroner dan vasokonstriksi pada berbagai jaringan (Tsuchiya, 2002).

Masih sedikit informasi yang tersedia mengenai efek akut merokok pada level plasma NO dan antioksidan. Beberapa studi hewan coba telah mengindikasikan bahwa inhalasi asap rokok secara paradoks meningkatkan konsentrasi NO pada plasma dan meningkatkan dilasi vaskuler, yang mana memungkinkan karena kandungan NO eksogen pada asap rokok. Namun, arteri koroner dan arteri vital penting lainnya menunjukkan konstriksi pada subjek manusia setelah mereka merokok hanya dengan satu rokok. Bukti yang beragam ini mungkin dapat

terjelaskan dengan mekanisme *NO-independent*, atau dengan keterbatasan inheren pada eksperimen hewan. Maka dari itu, studi baru-baru ini berharap memperjelas efek cepat dari merokok satu rokok terhadap konsentrasi plasma nitrat dan nitrit, sebagai indeks konsentrasi plasma NO, dan pada konsentrasi plasma antioksidan (asam askorbat, *cystein*, *methione*, dan *uric acid*) (Tsuchiya, 2002).

Telah dilaporkan bahwa waktu paruh nitrat pada plasma relatif panjang (sekitar 230 menit) dan distribusi volumenya lebih besar daripada volum plasma (sekitar 21% berat badan). Maka dari itu, pengukuran sederhana konsentrasi plasma nitrat dan nitrit dapat mengabaikan perubahan sebenarnya pada jumlah NO total di tubuh. Tanpa melihat farmakokinetik NO, nitrat dan nitrit yang menurun masih belum besar jumlah dan durasinya, mengindikasikan bahwa efek merokok satu rokok lebih cenderung terjadi dengan cepat. Plasma nitrat dan nitrit biasanya dipecah dari sirkulasi koroner, kecuali untuk jumlah nitrat eksogen yang lebih besar yang biasanya didapat dari absorpsi makanan (Tsuchiya, 2002).

Pengurangan konsumsi rokok sedikit saja tidak menimbulkan perubahan fisiologis sistemik yang signifikan, namun sebagian dapat berkontribusi terhadap peningkatan *susceptibility* vasokonstriksi pembuluh darah koroner, yang mana frekuensinya terlihat setelah merokok pada perokok yang-terbiasa merokok. Studi epidemiologis menunjukkan bahwa merokok mempunyai konsentrasi asam askorbat pada plasma yang secara signifikan lebih rendah (Tsuchiya, 2002).

Belum ada laporan yang mengatakan bahwa merokok dapat secara langsung menurunkan level asam askorbat pada plasma. Studi terbaru menunjukkan bahwa merokok satu rokok secara cepat menurunkan konsentrasi asam askorbat pada plasma, mengindikasikan kemungkinan bahwa merokok memang mempercepat pemecahan asam askorbat. Setelah merokok, terdapat pengurangan konsentrasi senyawa antioksidan plasma yang sama, seperti *cysteine*, *methionine*, dan *uric acid*. Hasil dari penelitian di literatur ini mengindikasikan bahwa reaksi-reaksi ini dapat pula terjadi *in vivo*. Biasanya, perokok (yang terbiasa merokok) mempunyai riwayat merokok lama dan kerusakan fungsi endotel yang kronis, juga mempunyai aktivitas plasma antioksidan yang lebih rendah bila dibandingkan dengan subjek yang lebih muda dengan riwayat merokok terbatas. Maka dari itu, penurunan nitrat dan nitrit plasma dan antioksidan lainnya setelah merokok satu rokok bisa jadi lebih parah (kenyataannya) pada beberapa populasi di dunia (Tsuchiya, 2002).

2.3 Penebalan Pembuluh Darah

2.3.1 Definisi Penebalan Pembuluh Darah

Pembuluh darah dapat menebal karena berbagai faktor, seperti karena penumpukan plak atheroma, atau proses adaptasi yang melibatkan peningkatan massa pada sel-sel otot polosnya. Arteri utama dari jantung (arteri) dapat menjadi lebih tebal, lebih kaku, dan kurang fleksibel. Hal ini dapat terjadi karena perubahan jaringan ikat pada dinding pembuluh darah. Hal ini membuat tekanan darah semakin tinggi dan membuat kinerja jantung semakin berat, yang dapat mengakibatkan penebalan otot jantung (hipertrofi). Arteri lain juga dapat menebal dan kaku. Secara umum, arteri

yang seperti ini umum pada orang tua, sehingga kebanyakan orang tua mempunyai tekanan darah yang relatif tinggi (Dugdale, 2012).

Modifikasi dari respon kontraktile *agonist-mediated* dapat terjadi karena hipertrofi dan hiperplasia sel otot polos arteri, yang merupakan bentuk dari *angioadaptation* (adaptasi pembuluh darah). Studi in vitro yang pernah dilakukan dengan mengkultur sel otot polos menunjukkan respon mitogenik yang poten dari nikotin pada proliferasi sel otot polos dan efek penghambatan pada apoptosis sel otot polos yang dapat berkontribusi pada penebalan dinding pembuluh darah (Cucina, 2008).

2.3.2 Patogenesis Penebalan Dinding Pembuluh Darah

Merokok berhubungan dengan terganggunya vasodilatasi arteri perifer yang dimediasi aliran darah, yang bergantung pada endotel, sebuah efek yang sebagian dapat kembali setelah menghentikan kebiasaan merokok. Perokok tanpa aterosklerosis mempunyai respon vasokonstriktor pada arteri-arteri koronaria terhadap asetilkolin, dimana dengan adanya fungsi sel endotel yang normal dapat terjadi vasodilatasi. Vasodilatasi pada arteri yang terganggu pada perokok terjadi sebagai konsekuensi dari terganggunya pelepasan *endothelium-derived relaxing factor* (yang dipercaya sebagai *nitric oxide* [NO]). Pelepasan NO yang normal berpotensi menguntungkan untuk efeknya pada sistem kardiovaskuler dalam memediasi vasodilatasi arteri koronaria yang diinduksi asetilkolin dan menghambat agregasi platelet, proliferasi sel otot polos, dan perlekatan monosit pada endotel. Terganggunya pelepasan NO pada perokok dapat berkontribusi pada kejadian kardiovaskuler akut dan mempercepat terjadinya atherogenesis (Benowitz, 1997).

Efek vasorelaksan oleh asetilkolin pada sel otot polos vaskuler bergantung pada adanya fungsi endotel yang utuh. Baik studi *in vitro* maupun *in vivo* pada arteriol yang terdapat di pipi menunjukkan paparan nikotin kronis menyebabkan terganggunya dilatasi arteriol yang bergantung pada fungsi endotel melalui mekanisme produksi radikal bebas yang berasal dari turunan oksigen yang berlebihan (Mayhan, 1999). Telah diketahui bahwa vasorelaksasi pada aorta berhubungan dengan produksi NO dari sel endotel, disfungsi endotel menjadi akar masalah berbagai kejadian vaskulopati. Peningkatan produksi dan/atau terganggunya proses pencegahan ROS atau stres oksidatif berlebih dari pembuluh darah, dapat mengganggu produksi lokal NO (Förstermann, 2010). NO telah diketahui dengan baik sebagai substansi vasodilatasi yang terbentuk di endotel yang terpenting yang dapat mencegah proliferasi dan migrasi sel otot polos (Balakumar, 2008). Berkurangnya integritas endotel dapat menyebabkan hipertrofi dinding aorta pada bagian tunika media yang sebagian besar terdiri dari sel otot polos. Penurunan bioavailabilitas NO ini dapat berkontribusi pada *remodelling* vasokonstriktif. Terganggunya fungsi endotel berhubungan dengan peningkatan tekanan darah pada tikus yang diberi nikotin. Mekanisme yang berkaitan dengan peningkatan pembuluh darah pada studi yang telah dilakukan adalah, sebagian disebabkan karena penghambatan produksi NO dengan *remodelling* karena hilangnya integritas arteri elastik dan penyesuaian arterial yang terganggu (Kinlay, 2001). Selama sistolik, elastisitas dinding arteri memfasilitasi *remodelling* sehat pada sistem kardiovaskuler, mengurangi tekanan pada dinding ventrikel kiri dengan meningkatkan tekanan puncak sistolik (Zainalabidin, 2014).

Telah diketahui bahwa *re-modelling* arteri berkaitan erat dengan proses dan komplikasi hipertensi (Intengan, 2001). Studi morfometrik pada jaringan aorta tikus menunjukkan peningkatan IMT dan IMA, bersamaan dengan penyempitan lumen diameter, mengacu pada terjadinya *re-modelling* berupa hipertrofi. Penebalan IMT dan perubahan arsitektural vaskuler umumnya dihubungkan dengan tingginya tekanan darah. ROS (*reactive oxygen-species*) sitotoksik yang disebabkan oleh pemberian nikotin ditemukan menjadi penyebab perubahan arsitektural vaskuler ini. Stres oksidatif berkontribusi pada disfungsi endotel dengan menurunkan bioavailabilitas NO yang normalnya menurunkan proliferasi sel. Hal ini menyebabkan ketidakseimbangan antara rasio tumbuh dan matinya sel, menyebabkan dinding pembuluh darah hipertrofi.

Di sisi lain, tikus yang diberi nikotin menunjukkan peningkatan tegangan lingkaran dinding pembuluh darah (*circumferential wall tension* [CWT]). Peningkatan CWT dapat terjadi karena peningkatan tekanan darah. CWT adalah tekanan yang berperan sebagai sumbu longitudinal dan sirkumferensial untuk menekan efek peregangan pada dinding pembuluh darah. Tekanan darah meningkatkan CWT, yang menyebabkan terganggunya pembuluh darah untuk melakukan tonus vaskuler fungsional (Intengan, 2001).

Peningkatan tekanan membutuhkan peningkatan ketebalan untuk mengakomodasi tekanan darah yang tinggi. Perubahan struktur dinding pembuluh darah disebabkan karena alterasi hemodinamik pada awalnya dapat merupakan proses adaptif, namun dapat berlanjut menjadi respon maladaptif, yang berkontribusi pada komplikasi kardiovaskuler lainnya (Zainalabidin, 2014).

Sebuah studi mengamati dampak LDL (*Low Density Lipid*) yang teroksidasi atau OxLDL pada regulasi sel endotel, dengan perhatian khusus pada CDK-2 inhibitor p27^{Kip1} dan regulatornya, GTPadr RhoA. Telah didemonstrasikan sebelumnya pada studi ini bahwa OxLDL, tergantung pada konsentrasinya, memengaruhi regulasi siklus sel dengan menginduksi proliferasi sel, begitu pula dengan apoptosis dan nekrosis sel endotel pada vena umbilikus manusia. Ditemukan bahwa konsentrasi OxLDL yang rendah (1-10 µg/ml) menyebabkan respon proliferaatif pada sel-sel endotel, sedangkan konsentrasi yang lebih tinggi (20-50 µg/ml) menghasilkan respon proliferaatif yang lebih sedikit atau berkurang, selain itu peningkatan relatif pada sintesis protein *de novo* yang juga terjadi. Namun, konsentrasi OxLDL yang tinggi tersebut secara signifikan meningkatkan rasio ³H-leucine/³H-thymidine (20-50 µg/ml), dan juga area permukaan adanya sel (50 µg/ml). Maka, konsentrasi OxLDL yang rendah menginduksi proliferasi sel endotel, sedangkan konsentrasi OxLDL yang tinggi menginduksi hipertrofi sel endotel (Seibold, 2003).

2.4 Arteri

2.4.1 Histologi Pembuluh Darah Arteri

Arteri besar (elastis) membantu menstabilkan aliran darah. Arteri besar mencakup aorta beserta cabang-cabang besarnya. Warnanya kekuningan karena banyaknya elastin di bagian medianya. Intima lebih tebal daripada lapisan intima di arteri sedang. Lamina elastika interna, meskipun ada, tidak jelas terlihat karena serupa dengan lamina-lamina elastin dan sederetan lamina elastis yang berlubang-lubang dan tersusun melingkar, yang jumlahnya bertambah dengan meningkatnya usia (pada

neonatus berjumlah 40, pada orang dewasa berjumlah 70). Di antara lamina-lamina elastis terdapat sel-sel otot polos, serat retikulin, proteoglikan, dan glikoprotein. Tunika adventisia relatif kurang berkembang. Lamina elastis membantu fungsi penting, yaitu agar influks darah lebih merata, selama ventrikel berkontraksi (sistol), lamina elastika arteri besar teregang dan perubahan tekanan berkurang. Selama ventrikel berelaksasi (diastol), tekanan ventrikel menurun ke nilai yang rendah, tetapi daya elastis arteri besar membantu mempertahankan tekanan arteriol. Akibatnya, tekanan arteriol dan kecepatan aliran darah menurun dan makin tidak bervariasi saat darah menjauhi jantung (Carneiro, Junqueira, 2007).

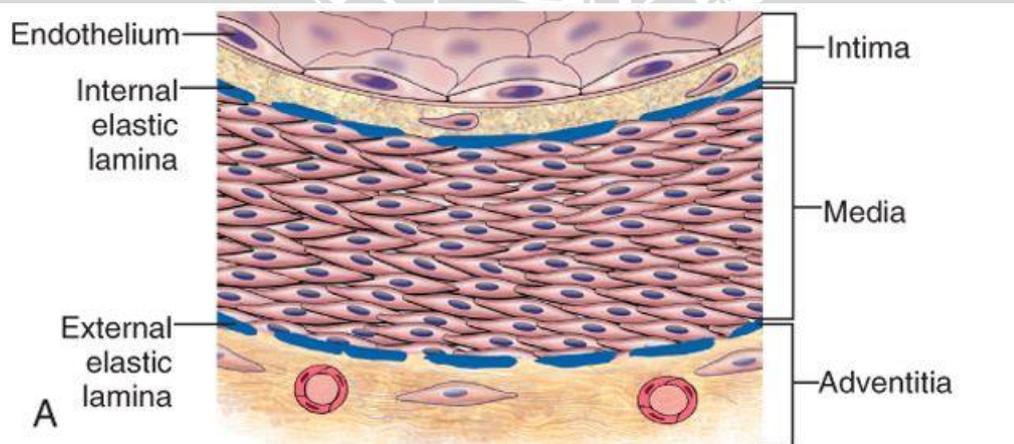
Arteri menghantarkan darah keluar dari jantung, dapat diklasifikasikan menjadi tiga kategori, yaitu elastis (konduksi atau besar), muskular (distribusi atau medium), dan arteriol. Arteri tipe elastis, seperti aorta, menerima darah langsung dari jantung, karena itu merupakan arteri terbesar. Arteri tipe muskular mendistribusikan darah ke berbagai organ, sedangkan arteriol mengatur distribusi darah ke jala-jala kapiler melalui vasokonstriksi dan vasodilatasi (Gartner, Hiatt, 2012).

Pembuluh darah, mencakup seluruh arteri, terdiri atas tiga lapisan konsentris yaitu tunika intima, tunika media, dan tunika adventisia. Tunika intima terdiri atas selapis gepeng sel endotel membatasi lumen dan jaringan ikat subendotel. Tunika media, biasanya paling tebal dari ketiga lapisan, terdiri atas sel otot polos yang tersusun konsentris dan jaringan ikat fibroelastis, dimana unsur elastis akan sangat meningkat sesuai dengan ukuran pembuluh. Tunika adventisia merupakan lapisan paling luar dari dinding pembuluh, terdiri atas jaringan ikat fibroelastis. Pada pembuluh yang lebih besar, tunika adventisia ada vasa vasorum, yaitu pembuluh

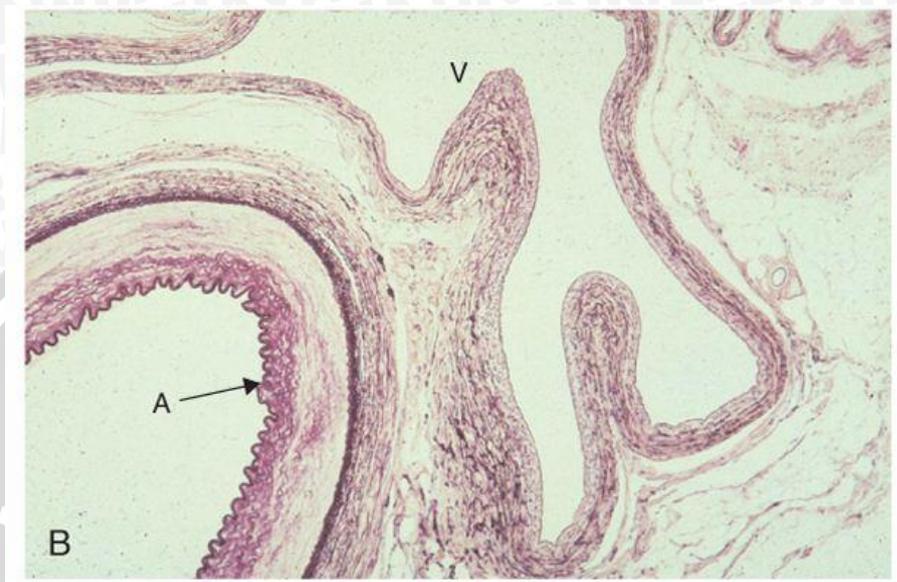
darah kecil yang memperdarahi tunika adventisia dan tunika media pembuluh (Gartner, Hiatt, 2012).

Tunika intima mempunyai lapisan dalam sel endotel yang dikelilingi oleh jaringan ikat subendotel. Batas luar tunika intima dilapisi oleh lapisan yang tersebar longitudinal yang mengandung serat elastik yang diketahui sebagai lamina elastik interna. Selapis endotel kontinyu terdiri dari lapisan thromboresisten yang unik antara darah dan jaringan subendotel berpotensi trombogenik. Integritas endotel merupakan kebutuhan dalam menjaga struktur dan fungsi normal dari seluruh pembuluh darah. Jejas endotel dapat berakibat trombosis intraluminal dan dapat berkontribusi pada inisiasi pembentukan aterosklerosis (Hockberger, Walls, 2009).

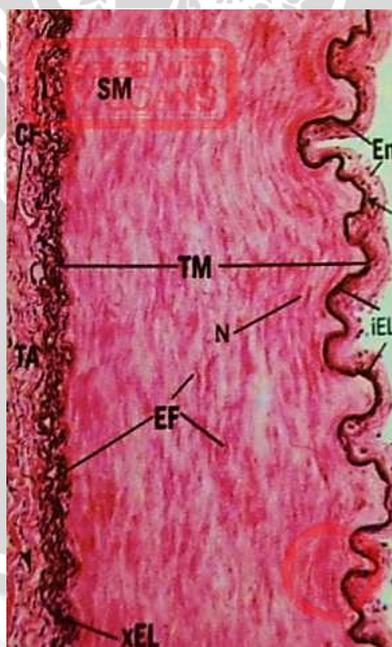
Gambar 2.1: Gambaran diafragmatik komponen utama dinding pembuluh darah. (Schoen, 2005)



Gambar 2.2: Penampakan histologi sebuah arteri (A) dan vena (V) di mana lamina elastika terpulas hitam (tanda panah menunjukan lamina elastika interna arteri). (Juncqueira, L.C., Carneiro, J., 2003)



Gambar 2.3: Bagian-bagian pada Pembuluh Darah



Keterangan: (En), jaringan ikat subendotel (panah), dan lamina elastika internal (iEL). Ketiga struktur ini menyusun tunika intima arteri tipe muskular. Tunika media (TM) sangat tebal dan terdiri atas banyak lapisan

yang tersusun melingkar atau spiral dari sel otot polos (SM), inti (N) nya mudah dikenali dengan pulasan ini. Sejumlah serat elastin (EF) bercabang-cabang menyebar melalui ruang antar sel di antara sel-sel otot polos. Lamina elastika eksterna (xEL) yang merupakan lapisan paling luar dari tunika media, tampak baik pada sajian ini (Gartner, Hiatt, 2012).

2.5 Olahraga

2.5.1 Definisi dan Jenis Olahraga

Ada empat faktor kecukupan olahraga, dan jenis olahraga apa yang terbaik untuk membangun dan menjaga kesehatan. Empat faktor itu di antaranya: (1) frekuensi latihan, (2) intensitas latihan, (3) durasi latihan, dan (4) jenis aktivitas. *American College of Sports Medicine* membuat beberapa rekomendasi untuk kuantitas dan kualitas latihan (olahraga) untuk membangun dan menjaga kesehatan kardiorespiratorik dan komposisi tubuh pada dewasa yang sehat, rekomendasi ini menjadi basis “praktik standar” untuk olahraga di Amerika Serikat.

2.5.2 Kriteria Olahraga yang Baik

Konsep olahraga dengan niat mencapai kesehatan adalah padat gerak, bebas stress, singkat (cukup 10-60 menit tanpa henti), adekuat, massal, murah, meriah, dan fisiologis (bermanfaat dan aman). Padat gerak, tidak ada waktu yang terbuang sia-sia. Massal, dilakukan oleh banyak orang, sebagai ajang interaksi. Mudah, gerakan tidak sulit, dapat dilakukan oleh semua orang tanpa memerlukan teknik tinggi. Fisiologis, intensitas dalam batas sesuai kemampuan masing-masing, yaitu sebesar 65-70% dari denyut nadi maksimal. (Giriwijoyo, 2007).

Olahraga yang dilakukan sebaiknya seberat mungkin sehingga *target heart rate (THR)* dapat dicapai antara 60-90% dari *maximum heart*

reserve (MHR), atau sehingga metabolisme tubuh dapat mencapai 50-85% dari konsumsi oksigen maksimal (max VO₂). *Maximal heart rate* (HRmax) bervariasi per individu. Bila HRmax seseorang tidak dapat dihitung dengan benar, maka rumus 220-usia dapat digunakan (Bowers et. al, 1993).

Olahraga sebaiknya dilakukan 3-5 hari per minggu; contohnya Senin, Rabu, dan Jumat; atau Selasa, Kamis, dan Sabtu; atau Senin sampai Jumat. Rekomendasi ini berdasarkan penemuan bahwa partisipan akan meningkat kebugarannya bila mereka berolahraga hanya satu hari per minggu, tapi akan lebih meningkatkan lagi bila mereka berolahraga 3-5 hari per minggu. Setelah frekuensi tersebut, ada "*diminishing return*" *plateau* untuk 6-7 hari per minggu, dan resiko cedera karena penggunaan otot untuk olahraga yang berlebihan akan meningkat. Hari-hari nonkonsektif (hari-hari dimana tidak berolahraga) direkomendasikan untuk istirahat atau *recovery* dari sesi olahraga (Bowers et.al, 1993).

2.5.3 Fungsi dan Manfaat Olahraga Pada Penyakit Kardiovaskuler

Dalam bagian satu dari literatur yang didapat, dibahas mengenai dampak dari olahraga pada CVD (*Cardiovascular Disease*), dan mereka menyoroti efek dari olahraga pada (i) fungsi endotel oleh regulasi gen endotel yang me-mediasi metabolisme oksidatif, inflamasi, apoptosis, pertumbuhan sel dan proliferasi, peningkatan superoksida dismutase (SOD) -1, *down-regulation* p67phox, perubahan kadar kalsium intraseluler, peningkatan endotel vaskular, *nitric oxide synthase* (eNOS), fosforilasi Ser-1177, fungsi otot polos pembuluh darah dengan afinitas peningkatan Ca²⁺ dengan mekanisme ekstrusi atau Ca²⁺ + ditambah sistem *buffer* oleh retikulum sarkoplasma yang rendah untuk meningkatkan penyerapan Ca²⁺, peningkatan aktivitas channel K⁺, dan

peningkatan L-type Ca^{2+} saat ini: dengan sistem elevasi Mn-SOD, Cu / Zn-SOD dan katalase, peningkatan aktivitas peroksidase glutathione dan aktivasi vaskular nikotinamida adenin dinukleotida fosfat [(NAD (P) H] oksidase dan ekspresi p22phox; ekspresi *protein heat shock* (HSP) dengan merangsang ekspresi HSP70 dalam miokardium, otot rangka dan bahkan dalam leukosit manusia; dengan mengurangi peradangan dapat mengurangi serum inflamasi sitokin seperti protein sensitivitas tinggi C-reaktif (hsCRP), interleukin (IL) -6, IL-18 dan tumor necrosis factor-alpha dan dengan mengatur reseptor 4 jalur *Toll-like* (Leung et al, 2008).

Olahraga juga mengubah *remodeling* vaskuler, yang melibatkan dua bentuk pertumbuhan pembuluh darah termasuk angiogenesis dan arteriogenesis. Angiogenesis mengacu pada pembentukan kapiler baru. Arteriogenesis mengacu pada pertumbuhan arterioli yang mengarah ke pembentukan arteri konduktansi besar yang juga mampu mengkompensasi hilangnya fungsi arteri yang tersumbat (Leung et al, 2008).

2.5.4 Olahraga Sebagai Antioksidan

Olahraga memiliki banyak efek menguntungkan yang berkontribusi untuk menurunkan angka kejadian penyakit vaskuler pada pria dan wanita yang aktif. Olahraga dihubungkan dengan perubahan-perubahan mengunggulkannya pada persentase lemak tubuh, profil lipoprotein, toleransi karbohidrat dan sensitivitas insulin, pelepasan neurohormonal (catecholamine, renin, aldosterone, vasopressin) dan pada tekanan darah. Beberapa bukti yang didapat dari studi klinis maupun dengan

hewan percobaan menunjukkan bahwa olahraga aerobik yang rutin dapat mengubah struktur pembuluh darah. Perkembangan lesi (aterosklerosis) koroner dapat dihambat, dan dalam beberapa kasus, pemulihan pembuluh darah dari penyakit vaskuler dapat terlihat pada pasien yang mengubah faktor resiko kardiovaskularnya dan menjalani olahraga aerobik secara rutin. Telah dihitung bahwa dengan rata-rata 1,500 kkal/minggu seharusnya di"buang" pada waktu luang dengan aktivitas fisik untuk pencegahan perkembangan penyakit kardiovaskular, sementara pemulihan dapat terlihat pada pasien yang memperbanyak rata-rata kalori yang dilepas yaitu sebanyak 2,200 kkal/minggu dengan aktivitas fisik. Angka terakhir tersebut (2,200 kkal/minggu) setara dengan pengerahan tenaga moderat dalam bentuk olahraga aerobik 5-6 jam/minggu. Studi eksperimental dan observasi klinis mengindikasikan bahwa ada korelasi signifikan antara olahraga rutin dan peningkatan diameter lumen arteri koronaria. Laporan kasus yang sering dijadikan bahan rujukan pada beberapa studi kasus yang bersumber dari otopsi seorang pelari marathon Clarence De Mar, pembuluh darah epikardialnya menunjukkan bahwa "(lumen pembuluh darahnya) 2-3 kali lebih besar dari ukuran normal (lumen pembuluh darah orang biasa)" (Niebauer, 1996).

Hidrogen peroksida vaskuler telah menunjukkan peningkatan ekspresi eNOS vaskuler in vitro dan in vivo. Lebih jauh lagi, olahraga jangka menengah atau moderat telah menunjukkan penurunan stres oksidatif yang diukur dengan peroksidasi lipid pada membran eritrosit dalam responnya terhadap olahraga atau olahraga pada subjek laki-laki usia muda, dan aktivitas eNOS menunjukkan perannya sebagai faktor krusial untuk ekspresi enzim antioksidan SOD3 pada pembuluh darah.

Demikian juga pada jangka 4 minggu olahraga mengurangi ekspresi protein berpotensi pro-oksidan seperti NAD(P)H oksidase dan angiotensin II tipe 1 saat ekspresi protein antioksidan vaskuler seperti angiotensin II tipe 2 menurun (Kojda, Hambrecht, 2005).

Sebuah studi menguji hipotesis mengenai stres oksidatif yang diinduksi-olahraga dapat meningkatkan antioksidan sebagai pertahanan pada dinding arteri. Studi tersebut menggunakan enzim katalase sebagai enzim antioksidan representatif. Efek dari olahraga dievaluasi hasilnya pada katalase yang ada pada arteri (*aortic catalase*) pada tikus jantan. Western blot dan analisa immunohistologis menunjukkan bahwa protein katalase meningkat setelah olahraga pada dinding arteri, dan sebagian pada proksimal tunika media. Katalase menyebabkan dismutasi H₂O₂ menjadi H₂ dan O₂. Karena H₂O₂ telah membuktikan perannya pada oksidasi LDL dan toksisitas sel, peningkatan katalase pada area spesifik ini (dinding arteri, proksimal tunika media) menjadi penting untuk mencegah kerusakan oksidatif proaterogenik pada tunika intima (Meilhac et al, 2001).

Pada tikus dengan defisiensi reseptor-LDL yang diberi diet aterogenik, olahraga menurunkan kolesterol plasma (15%) dan menurunkan lesi aterosklerotik sebesar 40% dibandingkan dengan jumlah yang didapat dari tikus kontrol *sedentary*, dengan peningkatan katalase arterial dan sintesa NO endotel (enzim antioksidan seperti katalase) (Meilhac et al, 2001).

Peningkatan aliran darah yang disebabkan aktivitas olahraga menyebabkan peningkatan tegangan gesekan atau *shear stress* pada endotel yang berhubungan dengan pelebaran lumen arteri

nonaterosklerotik, seperti yang terlihat pada fistula arteriovenosa. Fenomena yang sama dapat terjadi pada aterosklerosis. Saat plak menempel pada lumen pembuluh darah, tegangan gesekan endotel meningkat, kecepatan aliran darah tetap sama atau stabil. Hal ini dapat memicu respon remodeling yang muncul pada situasi tegangan gesekan lain. Pada lumen arteri koronaria manusia yang menyempit sampai lebih dari 40% dapat dikompensasi penuh dengan pembesaran ukuran pembuluh darah tersebut, maka akan mencegah stenosis dari berfungsi seperti normalnya pembuluh darah. Sementara itu, area yang tegangan geseknya rendah atau yang aliran darahnya terganggu akan rentan terjadi aterogenesis. Mekanisme bagaimana rendah atau terganggunya aliran darah dalam mempercepat proses aterogenesis dan restenosis adalah karena banyak faktor atau multifaktorial, resirkulasi memperpanjang kontak partikel aterogenik dengan endotel. Pada area yang rendah tegangan gesekan ini, platelet dan monosit lebih rentan untuk menempel pada dinding pembuluh darah. Perbedaan lokal mengenai tegangan gesekan ini dapat menjelaskan mengapa ada peningkatan kecepatan progres aterosklerosis pada pembuluh darah yang berbeda pada pasien yang sama (dan bahkan segmen yang berbeda dalam satu pembuluh darah yang sama), terlepas dari paparan konsentrasi lipoprotein yang sama (Niebauer, 1996).

Area pembuluh darah yang rendah tegangan gesekan lebih rentan terjadi pembentukan lesi intimal, karena pada area ini, endotel memproduksi faktor vasoprotektif yang lebih sedikit, seperti NO (*Nitric Oxide*) dan prostasiklin. Mengingat efek menguntungkan dari NO dan prostasiklin, dapat diperhitungkan bahwa distribusi spasial plak

aterosklerotik pada area yang rendah tegangan gesekan dapat menjelaskan pengurangan produksi NO dan prostasiklin pada area-area tersebut. Namun, sesungguhnya vasodilatasi *endothelium-dependent* memang berkurang pada bifurkasi pada arteri koronaria manusia sebelum penyakit aterosklerotik terbentuk (Niebauer, 1996).

Studi hewan mengindikasikan bahwa intervensi dengan aktivitas (seperti olahraga) dapat mencegah atau membalikkan disfungsi endotel. Studi preliminer menunjukkan bahwa observasi ini juga mendukung untuk terjadi pada manusia; rekrut tentara muda yang merokok sebagian bermanifestasi membaik dalam vasodilatasi yang dimediasi aliran darah atau *flow-mediated vasodilation* pada arteri brachialis setelah beberapa minggu olahraga teratur sebagai bagian dari latihan militer mereka. Perubahan pada pelepasan NO yang diinduksi aliran darah ini mungkin juga merupakan perluasan dari aktivitas faktor parakrin endotel lainnya. Efek menguntungkan dari olahraga pada vasodilatasi *endothelium-dependent* ini memiliki konsekuensi signifikan untuk struktur vaskular, begitu juga dengan reaktivitas vaskular. Sebagai tambahan pada efeknya dalam *vasomotion*, NO dikenal antagonis kunci proses yang berkaitan dengan aterogenesis, termasuk perlekatan monosit dan kemotaksis, perlekatan dan agregasi platelet, dan proliferasi otot polos pembuluh darah. Peningkatan aktivitas NO pada percobaan dengan kelinci yang hiperkolesterolemia menurunkan perlekatan dan akumulasi monosit, dimana penghambatan aktivitas NO menurunkan kelekatan endotel antar endotel dan meningkatkan perluasan formasi lesi aterosklerosis (Niebauer, 1996).

2.5.5 Latihan Renang Sebagai Olahraga Pilihan

Dikatakan bahwa berenang rutin, meningkatkan kesehatan kardiorespirasi. Berenang meningkatkan ketahanan. Di suatu studi yang melibatkan pria dan wanita paruh baya dengan gaya hidup *sedentary* yang menjalani latihan renang selama 12 minggu, konsumsi oksigen maksimal meningkat sebesar 10% dan volume sekuncup jantung (jumlah darah yang dipompa jantung per denyut yang menandakan kekuatan otot jantung) meningkat sebesar 18% (Weil, 2014).

Telah dibuktikan bahwa olahraga ringan sampai sedang dapat mencegah pembentukan aterosklerosis. Namun, mekanismenya belum diketahui secara pasti. Hipotesis bahwa olahraga menurunkan keparahan aterosklerosis pada penelitian eksperimental yang menggunakan tikus dengan defisiensi apolipoprotein (apo) E telah dilakukan. Latihan renang dilakukan pada tikus 3 kali per minggu selama 20 menit pada tikus dengan defisiensi apo E yang diberi pakan tinggi kolesterol selama 8 atau 16 minggu. Lesi aterosklerosis dievaluasi. Formasi endapan lemak dan plak lemak-fibrosa terbentuk pada tikus defisiensi apo E yang diberi pakan tinggi kolesterol, dan kadarnya sangat rendah pada tikus yang menerima latihan renang selama 8 atau 16 minggu dibandingkan dengan tikus yang tidak mendapat perlakuan renang. Perbedaan lesi area tidak berkorelasi dengan perubahan signifikan pada kadar serum lipid. Tetapi, terapi olahraga secara bermakna menekan terbentuknya aterosklerosis (Okabe, 2006).

Olahraga adalah pencegah penyakit kardiovaskular, dan efek antiaterogeniknya telah dijelaskan dengan beberapa model hewan penelitian

yang berbeda. Olahraga juga secara positif memengaruhi faktor resiko yang berhubungan dengan penyakit kardiovaskular, hipertensi, diabetes mellitus, obesitas, peningkatan plasma lipid dan disfungsi endotel. Namun, mekanisme bagaimana olahraga dapat bermanfaat bagi penyakit kardiovaskular belum dijelaskan dengan pasti (Okabe, 2006).

Sejak hipotesis oksidasi pada aterosklerosis dikenalkan sekitar 15 tahun yang lalu, banyak eksperimen yang melibatkan kultur sel, studi hewan dan manusia telah menunjukkan bahwa lipid yang teroksidasi dapat menunjukkan efek proaterogenik in vitro. Anehnya, olahraga juga menginduksi stres oksidatif pada hewan dan manusia, dan hal ini tampak tidak konsisten terhadap efek antiaterogeniknya. Untuk memecahkan paradoks ini, beberapa peneliti mengajukan, berdasarkan studi dengan manusia, bahwa efek menguntungkan dari olahraga dapat menutup efek buruk stres oksidatif, atau stres oksidatif yang diinduksi olahraga dapat menguntungkan dengan menginduksi enzim antioksidan arterial. Enzim-enzim dihubungkan dengan perlindungan antioksidan seperti manganese superoxide dismutase, heme oxygenase, dan katalase, dapat juga dengan sintesis glutathione, dapat menginduksi oksidan padan studi kultur sel (Okabe, 2006).