

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Saluran Pernapasan & Trakea

##### 2.1.1 Saluran Pernapasan

Sistem pernapasan terdiri atas paru dan beberapa level saluran udara dengan berbagai ukuran yang masuk dan keluar dari masing-masing paru. Sistem pernapasan tersebut terdiri dari bagian konduksi dan bagian respirasi. Bagian konduksi sistem pernapasan terdiri atas saluran pernapasan di luar (ekstrapulmonal) maupun di dalam (intrapulmonal) paru yang menghantarkan udara untuk pertukaran gas ke dan dari paru. Sedangkan, bagian respiratorik terdiri dari saluran pernapasan di dalam paru yang tidak hanya menghantarkan udara, tetapi juga memungkinkan berlangsungnya respirasi atau pertukaran gas.

Saluran pernapasan ekstrapulmonal, yang mencakup trakea, bronkus, dan bronkiolus besar dilapisi oleh epitel pseudostratified bersilia yang mengandung banyak sel goblet. Sewaktu saluran ini masuk ke paru, bronkus membentuk banyak percabangan dan diameternya secara progresif mengecil. Demikian juga, tinggi epitel, jumlah silia, dan jumlah sel goblet berkurang secara bertahap di saluran ini. Bronkiolus merupakan bagian akhir dari saluran konduksi. Bronkiolus kemudian membentuk bronkiolus respiratorius, yaitu zona transisi antara bagian konduksi dan bagian respiratorik.

Bagian respiratorik terdiri dari bronkiolus respiratorius, duktus alveolaris, sakus alveolaris, dan alveoli. Pertukaran gas di paru-paru berlangsung di alveoli, yaitu kantung udara terminal pada sistem pernapasan. Di alveoli, sel goblet tidak ada dan epitelnya adalah epitel selapis gepeng. (Eroschenko, 2008)

## 2.1.2 Trakea

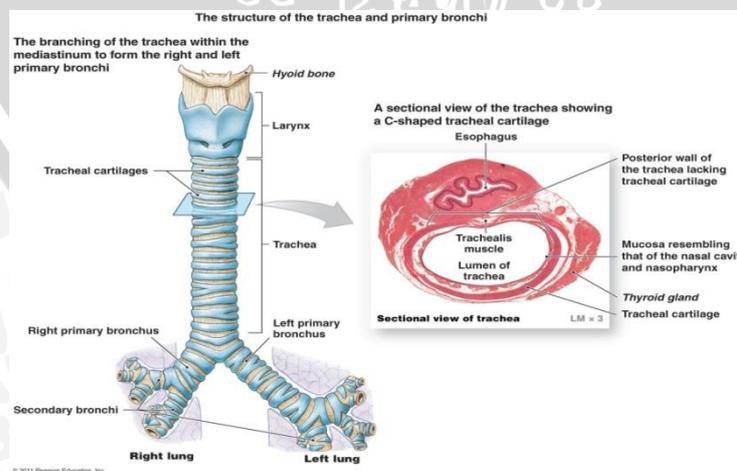
### 2.1.2.1 Struktur anatomi dan histologi trakea

Trakea adalah saluran pendek (panjangnya 10-12 cm) dengan diameter sekitar 2-2,5 cm berhubungan ke atas dengan cincin krikoid dan laring dengan batas atas vertebra C6 hingga batas bawah T5, memanjang ke bawah melalui bagian bawah leher dan mediastinum sampai rongga dada yang kemudian berakhir sebagai percabangan bronkus utama kanan dan kiri. Di bagian luar terdapat kartilago hialin berbentuk huruf "C" seperti tapal kuda, berjumlah 20, yang tidak beraturan tersusun dari atas ke bawah dengan bagian terbuka mengarah ke belakang. Bentuk ini menjaga trakea tetap terbuka. Di bagian posterior, pada celah di antara ujung masing-masing tulang rawan tersebut, terdapat anyaman bekas serat otot (muskulus trakealis), berjalan secara transversal dan melekat pada tulang rawan dan jaringan ikat elastik, sehingga pada saat berkontraksi akan memperkecil penampang trakea. Ujung-ujung dorsal dari huruf "C" dihubungkan oleh otot polos dan ligamentum fibroelastin yang menghubungkan kartilago yang satu dengan yang lain dan berfungsi untuk mencegah peregangan lumen yang berlebihan. Sementara itu muskulus trakealis memungkinkan tulang rawan saling berdekatan. Kontraksi otot tersebut salah satunya berperan pada respon batuk, setelah kontraksi akibat penyempitan lumen, trakea menambah kecepatan udara ekspirasi, yang akan membantu membersihkan jalan udara. Tulang rawan trakea dapat mengalami osifikasi dengan bertambahnya umur. (Gray's, 2006)

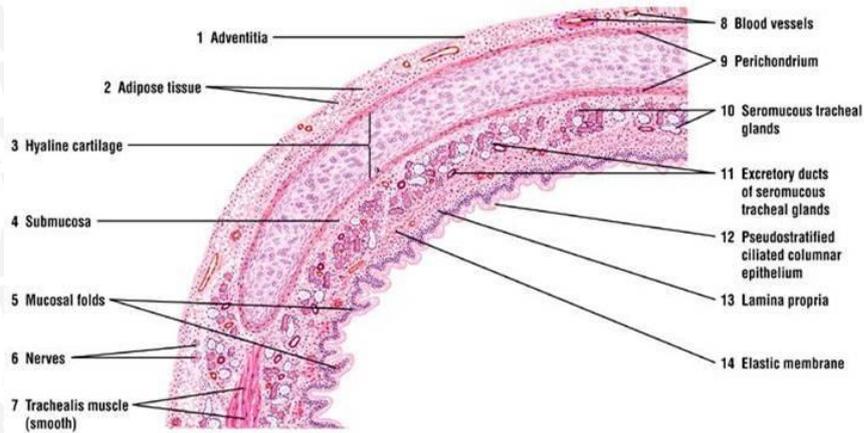
Lapisan-lapisan pada trakea meliputi lapisan mukosa, lapisan submukosa dan lapisan tulang rawan trakeal dan lapisan adventitia. Lapisan mukosa meliputi lapisan sel-sel epitel respirasi (*pseudostratified columnar* bersilia) dan lamina propria. Sel-sel epitel berisi sel goblet yang terletak pada lamina basalis dan ditunjang oleh lamina propria yang relatif tipis. Lamina

proprianya banyak mengandung jaringan ikat longgar dengan banyak serabut elastik, yang selanjutnya membentuk membran elastik yang menghubungkan lapisan mukosa dan submukosa. Pada submukosa terdapat lemak, pembuluh darah, dan kelenjar muko-serous yang mensekresikan sekretnya menuju sel-sel epitel. Lapisan adventitia terdiri dari jaringan ikat fibrous. Pada daerah ini terdapat banyak pembuluh darah dan saraf otonom yang menginervasi dinding trakea, serta jaringan limfatik yang mampu mendrainase dinding trakea. (Junquiera, 2013)

Trakea memiliki susunan struktural mukosa yang mirip dengan bronkus, kecuali susunan tulang rawan dan otot polosnya. Lapisan mukosa terdiri dari lapisan sel-sel epitel silindris berlapis semu bersilia dengan lamina propria yang tipis (dengan banyak serabut elastin). Tulang rawan bronkus berbentuk lebih tidak teratur dan membentuk pulau-pulau, sedangkan tulang rawan trakea berbentuk "C" teratur mengelilingi lumen. Pada bagian bronkus yang lebih besar (bronkus ekstrapulmonal), cincin tulang rawan masih mengelilingi seluruh lumen. Dengan mengecilnya garis tengah bronkus, cincin tulang rawan digantikan oleh lempeng-lempeng atau pulau-pulau tulang rawan hialin. Dibawah epitel, dalam lamina propria bronkus tampak adanya lapisan otot polos, pada bronkus intrapulmonal lapisan otot polos semakin terlihat. (Pino, 2013)



Gambar 2.1 Anatomi trakea (Highlands.edu, 2015)



Gambar 2.2 Struktur Histologi Trakea (Eroschenko, 2008)

### 2.1.2.2 Fungsi fisiologis trakea

Fungsi pernapasan tidak terlepas dari peranan saluran pernapasan. Hal ini dapat terlihat mulai dari awal udara yang dihirup melewati hidung dan faring dan kemudian akan didistribusikan ke dalam paru-paru melalui trakea, bronkus, dan bronkiolus. Trakea disebut sebagai generasi pertama saluran napas dan dua bronkus kiri dan kanan adalah generasi kedua. Satu permasalahan yang terpenting pada seluruh saluran pernapasan adalah memelihara supaya saluran pernapasan tetap terbuka agar udara dapat keluar masuk ke dalam alveoli. Pada trakea untuk mempertahankan agar tidak kolaps terdapat lapisan cincin kartilago yang mengelilingi trakea. (Guyton, 2006)

Seluruh saluran napas, dari hidung hingga bronkiolus terminalis termasuk diantaranya trakea, permukaannya dijaga tetap lembab oleh lapisan mukus yang melapisi permukaannya. Mukus tersebut sebagian disekresi oleh sel goblet yang ada pada lapisan mukosa dan sebagiannya lagi disekresi oleh kelenjar submukosa pada lapisan epitel saluran napas. Sebagai tambahan untuk menjaga permukaan tetap lembab, mukus yang dihasilkan menjerat partikel yang berasal dari udara inspirasi dan menjauhkannya agar tidak sampai pada alveoli. (Guyton, 2006)

Sel pada epitel trakea yang telah disebutkan di atas memegang peranan yang sangat vital dalam mekanisme pertahanan paru dengan mempertahankan *clearance* mukosilier yang adekuat. Dalam kondisi normal, gerak yang terkoordinasi dari sel epitel yang bersilia berperan mensekresikan mucus dalam membersihkan saluran napas dari benda asing termasuk mikroorganisme dan debris. Sekret-sekret ini kemudian akan dikeluarkan dari saluran napas melalui pergerakan silia. Seluruh permukaan trakea dilapisi oleh epitel bersilia dengan kira-kira berjumlah 200 silia pada masing-masing epitel. Silia ini memukul partikel dan menyalurkan secara terus menerus dengan kecepatan 10-20 kali per detik. (Guyton, 2006)

Pukulan yang terus menerus menyebabkan sekret mengalir dengan lambat ke arah faring. Kemudian mukus dan partikel-partikel yang dijeratnya ditelan atau dibatukkan keluar melalui refleksi batuk. Bronkus dan trakea begitu sensitif sehingga tiap benda asing atau penyebab iritasi lain memulai refleksi batuk. Impuls aferen berasal dari jalan pernapasan, terutama melalui nervus vagus ke medulla oblongata, menstimulasi refleksi batuk tersebut. Pergerakan udara sangat cepat yang melintasi celah bronkus dan trakea biasanya turut membawa benda asing yang terdapat pada bronkus atau trakea. (Guyton, 2006)

## 2.2 Rokok

Asap rokok terdiri dari kompleks bahan kimia yang berasal dari campuran produk organik non spesifik hasil pembakaran seperti *acetaldehyde* dan *formaldehyde* serta bahan kimia yang spesifik hasil pembakaran tembakau dan bahan lain dalam rokok. Asapnya mengandung *nitrogen oxide* dan *carbon monoxide* yang merupakan bahan gas yang berbahaya. (Harris, 1996)



### 2.2.1 Jenis Rokok

Rokok dibedakan menjadi beberapa jenis. Perbedaan ini didasarkan atas bahan pembungkus rokok, bahan baku atau isi rokok, proses pembuatan rokok, dan penggunaan filter pada rokok.

- a. Rokok berdasarkan bahan pembungkus yaitu :
  - Rokok yang bahan pembungkusnya berupa daun jagung.
  - Kawung : rokok yang bahan pembungkusnya berupa daun aren.
  - Sigaret : rokok yang bahan pembungkusnya berupa kertas.
  - Cerutu : rokok yang bahan pembungkusnya berupa daun tembakau.
- b. Rokok berdasarkan bahan baku atau isi yaitu :
  - Rokok Putih : rokok yang bahan baku atau isinya hanya daun tembakau yang diberi saus untuk mendapatkan efek rasa dan aroma tertentu.
  - Rokok Kretek : rokok yang bahan baku atau isinya berupa daun tembakau dan cengkeh yang diberi saus untuk mendapatkan efek rasa dan aroma tertentu.
  - Rokok Klembak : rokok yang bahan baku atau isinya berupa daun tembakau, cengkeh, dan kemenyan yang diberi saus untuk mendapatkan efek rasa dan aroma tertentu.
- c. Rokok berdasarkan penggunaan filter yaitu :
  - Rokok Filter (RF): rokok yang pada bagian pangkalnya terdapat gabus.
  - Rokok Non Filter (RNF): rokok yang pada bagian pangkalnya tidak terdapat gabus (Mardjun, 2012).

Rokok putih sudah dikenal di seluruh dunia, namun rokok kretek merupakan produksi yang unik dari Indonesia yakni rokok yang memiliki ciri khas adanya campuran cengkeh pada tembakau rajangan yang menghasilkan bunyi kretek-kretek ketika dihisap. Rokok kretek di Indonesia sangat populer karena memiliki kandungan tar dan nikotin lebih tinggi dibandingkan dengan produk rokok lainnya. (Kusuma, 2012)

## 2.3 Radikal Bebas

### 2.3.1 Pengertian Radikal Bebas

Radikal bebas adalah molekul yang kehilangan satu buah elektron dari pasangan elektron bebasnya, atau merupakan hasil pemisahan homolitik suatu ikatan kovalen. Akibat pemecahan homolitik, suatu molekul akan terpecah menjadi radikal bebas yang mempunyai elektron tak berpasangan. Elektron tersebut memerlukan pasangan untuk menyeimbangkan nilai kimiawi dan strukturalnya, sehingga molekul radikal menjadi tidak stabil dan cenderung menarik elektron yang berasal dari molekul lain, membentuk radikal baru dan memicu reaksi berantai. Akibatnya radikal bebas memiliki daya perusak yang multiple terhadap substansi biologik termasuk protein, lipoprotein, DNA, karbohidrat, dan *polyunsaturated fatty acid (PUFA)*. (Pincemail, 1995)

### 2.3.2 Reaksi Radikal Bebas

Reaksi rantai melibatkan radikal bebas dibagi menjadi tiga tahap, meliputi inisiasi, propagasi dan terminasi. Contoh dibawah ini adalah reaksi klorinasi metana. (Ilmu kimia, 2013)

#### 1. Tahap Inisiasi

Inisiasi adalah tahap pembentukan awal radikal-radikal bebas. Hal ini menyebabkan jumlah radikal bebas meningkat pesat. Dalam klorinasi metana, tahap inisiasi adalah pemutusan secara homolitik

ikatan Cl-Cl. Proses ini dibantu panas dan UV menjadi 2 radikal bebas klor.



## 2. Tahap Propagasi

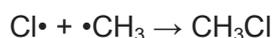
Propagasi adalah tahap untuk membuat suatu senyawa atau unsur menjadi radikal dengan mereaksikannya dengan suatu radikal. Setelah terbentuk, radikal bebas klor akan menjalani sederetan reaksi. Tahap propagasi yang pertama adalah radikal bebas klor yang merebut sebuah atom hidrogen dari dalam molekul metana, menghasilkan radikal bebas metil dan HCl.



Radikal bebas metil juga sangat reaktif. Dalam tahap propagasi kedua, radikal bebas metil merebut sebuah atom klor dari dalam molekul  $\text{Cl}_2$ .

## 3. Tahap Terminasi

Terminasi adalah reaksi yang berujung pada turunya jumlah radikal bebas. Tahap ini adalah tahap untuk menghilangkan atau mengubah radikal bebas menjadi radikal bebas stabil dan tidak reaktif. Umumnya, penurunan ini diakibatkan oleh adanya penggabungan radikal bebas yang masih tersisa.



### 2.3.3 Sumber Radikal Bebas

Sumber radikal bebas dibedakan menjadi dua, *endogenous & exogenous free radicals*. *Endogenous free radicals*, adalah radikal bebas yang dihasilkan dari hasil metabolisme tubuh, sedangkan *exogenous free radicals* disebabkan faktor eksternal seperti asap rokok, hasil penyinaran *ultra violet*, zat pemicu radikal dalam makanan dan polutan lain.

Beberapa sumber endogen meliputi:

a. Autoksidasi

Merupakan produk dari sisa metabolisme aerobik. Molekul yang mengalami autoksidasi contohnya berasal dari katekolamin, hemoglobin, mioglobin, sitokrom C yang tereduksi, dan thiol. Autoksidasi dari molekul diatas menghasilkan reduksi dari oksigen diradikal dan pembentukan kelompok *Reactive Oxygen Species* (ROS). (Arief, 2006)

b. Oksidasi Enzimatik

Beberapa jenis sistem enzim mampu menghasilkan radikal bebas dalam jumlah yang cukup bermakna, meliputi *xanthine oxidase (activated in ischemia-reperfusion)*, *prostaglandin synthase*, *lipoxygenase*, *aldehyde oxidase*, dan *amino acid oxidase*. (Arief, 2006) Enzim *myeloperoxidase* hasil aktivasi neutrofil memanfaatkan hidrogen peroksida untuk oksidasi ion klorida menjadi suatu oksidan yang kuat asam hipoklor. (Arief, 2006)

c. Respiratory Burst

Sel fagositik menggunakan oksigen dalam jumlah yang besar selama fagositosis. Lebih kurang 70-90 persen penggunaan oksigen tersebut dapat diperhitungkan dalam produksi superoksida. (Arief, 2006)

Sel fagositik tersebut memiliki sistem *membran bound flavoprotein cytochrome-b-245 NADPH oxidase*. Enzim membran sel seperti *NADPH-oxidase* keluar dalam bentuk inaktif. Paparan terhadap bakteri yang diselimuti immunoglobulin, kompleks imun, komplemen 5a, atau leukotrien dapat mengaktifkan enzim *NADPH-oxidase*. Aktivasi tersebut mengawali respiratory burst pada membran sel untuk memproduksi superoksida. Kemudian  $H_2O_2$  dibentuk dari superoksida dengan cara dismutase bersama generasi berikutnya dari OH dan HOCl oleh bakteri. (Arief, 2006)

Beberapa radikal bebas endogen antara lain:

### 1. Superoksida ( $O_2^-$ )

Superoksida atau hiperoksida adalah senyawa yang memiliki anion superoksida dengan rumus kimia  $O_2^-$ . Senyawa ini adalah jenis radikal bebas alami karena memiliki satu elektron tidak berpasangan.

Radikal superoksid diproduksi dalam tubuh melalui proses enzimatik maupun non-enzimatik seperti elektron transport di mitokondria, reaksi hidroksilasi pada retikulum endoplasmik, autoksidasi katekolamin yang semuanya merupakan proses biokimia yang penting untuk kelangsungan proses fisiologis tubuh (Haliwell and Gutteridge, 1999). Superoksida dapat bereaksi dalam pelarut organik maupun larutan *aqueous*, dalam pelarut organik radikal superoksid yang dipecah dan berada dalam keadaan yang sangat stabil sedangkan dalam larutan *aqueous* radikal superoksida mudah sekali menghilang. Salah satu reaksi dari superoksida dalam larutan *aqueous* adalah reaksi membentuk basa yaitu superoksida bertindak sebagai akseptor dari proton (Ion  $H^+$ ). Ketika  $O_2^-$  menerima proton, superoksida akan membentuk radikal hidroperoksil ( $HO_2$ ) yang mengalami disosiasi untuk melepas  $H^+$  lagi.



Superoksida dapat mengalami dismutasi oleh enzim superoksida dismutase (SOD) menjadi hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ). (Relly *et al*, 1991)

### 2. Hidrogen Peroksida ( $H_2O_2$ )

Hidrogen peroksida sebenarnya bukan merupakan radikal bebas alami, tetapi dapat merupakan inisiator terbentuknya radikal bebas yaitu dapat membentuk hidroksil radikal ( $OH^-$ ) bila bereaksi dengan logam transisi seperti  $Fe^{2+}$ ,  $H_2O_2$ , diproduksi di mitokondria dan mikrosom. Peningkatan dari produksi  $H_2O_2$  akan meningkatkan konsentrasi  $O_2$ ,

sedangkan  $\text{H}_2\text{O}_2$  sendiri merupakan oksidator yang lemah dan dapat diinaktifkan oleh beberapa enzim secara langsung seperti pada oksidasi dari essential thiol group (-SH).  $\text{H}_2\text{O}_2$  dapat menembus membran sel dimana radikal superoksida ( $\text{O}_2^-$ ) sendiri tidak mampu menembus membran sel tersebut dan dalam sel bereaksi dengan Fe dan Cu membentuk radikal hidroksil ( $\text{OH}^\cdot$ ). Disamping itu  $\text{H}_2\text{O}_2$  dapat juga meningkatkan efek dari radiasi ultraviolet (UV) terhadap kerusakan dari bakteri dan virus, kemungkinan karena sinar UV dapat menyebabkan "homolytic fission" dengan adanya  $\text{H}_2\text{O}_2$  sehingga meningkatkan produksi dari radikal hidroksil ( $\text{OH}^\cdot$ ). (Halliwell and Gutteridge, 1999; Rely *et al*, 1991)



### 3. Reaksi hidroksil ( $\text{OH}^\cdot$ )

Reaksi hidroksil adalah salah satu radikal bebas yang sangat reaktif, hal ini dapat merusak hampir semua molekul dalam tubuh seperti karbohidrat, asam amino, dan asam organik (Halliwell and Gutteridge, 1999). Radikal ini dibentuk melalui radiasi sel yang menyebabkan pecahnya ikatan kovalen antara hydrogen dan oksigen (Halliwell and Gutteridge, 1999)

Pada mekanisme normal, radikal bebas Superoksida oleh SOD akan diubah menjadi  $\text{H}_2\text{O}_2$  (Hydrogen peroksida). Selanjutnya  $\text{H}_2\text{O}_2$  oleh glutathione peroxidase dan katalase diurai menjadi  $\text{H}_2\text{O}$  (air). Namun ada  $\text{H}_2\text{O}_2$  yang tidak tertangkap oleh glutathione peroxidase dan katalase, akan terurai menjadi  $\text{OH}^\cdot$ .

Beberapa sumber eksogen yang berasal dari luar tubuh, antara lain:

#### 1. Obat-obatan

Beberapa macam obat dapat meningkatkan produksi radikal bebas dalam bentuk peningkatan tekanan oksigen. Bahan-bahan tersebut bereaksi bersama superoksida dapat mempercepat proses kerusakan

jaringan. Termasuk di dalamnya antibiotika golongan quinoid, nitrofurantoin, obat kanker seperti bleomycin, anthracyclines, dan methotrexate, yang memiliki aktivitas pro-oksidan. (Widodo, 2013)

## 2. Olahraga yang berlebihan

Olahraga berlebihan akan membuat tubuh membutuhkan suplai oksigen yang sangat banyak, sehingga peningkatan ini akan memicu timbulnya radikal bebas dalam tubuh. Jika gaya olahraga semacam ini dilakukan dengan frekuensi yang sering, maka akan terjadi penumpukan radikal bebas dalam tubuh. Peningkatan pembentukan radikal bebas dalam aktivitas olahraga dapat disebabkan oleh beberapa faktor diantaranya yaitu oleh rusaknya jaringan otot akibat dari gerakan-gerakan yang bersifat eksposif. Olah raga dengan intensitas tinggi dan durasi lama terbukti dapat menimbulkan kerusakan sel. Terjadinya konversi radikal bebas lemah (superoksida) menjadi radikal bebas yang lebih merusak (hidroksil) oleh akumulasi asam laktat otot serta dari peningkatan metabolisme energi yang meningkatkan jumlah molekul oksigen ( $O_2$ ) di dalam tubuh. (Widodo, 2013)

## 3. Asap rokok

Oksidan dalam rokok mempunyai jumlah yang cukup untuk berperan besar dalam terjadinya kerusakan saluran napas. Telah diketahui bahwa oksidan asap tembakau menghabiskan antioksidan intraseluler dalam paru (*in vivo*) melalui mekanisme yang dikaitkan terhadap tekanan oksidan. Diperkirakan bahwa setiap hisapan rokok mempunyai bahan oksidan dalam jumlah yang sangat besar, meliputi aldehida, epoksida, peroksida, dan radikal bebas lain yang mungkin cukup berumur panjang dan bertahan hingga menyebabkan kerusakan alveoli paru. (Arief, 2006)

#### 4. Radiasi

Radioterapi memungkinkan terjadinya kerusakan jaringan yang disebabkan oleh radikal bebas. Radiasi elektromagnetik (sinar X, sinar gamma) dan radiasi partikel (partikel elektron, photon, neutron, alfa, dan beta) menghasilkan radikal primer dengan cara memindahkan energinya pada komponen seluler seperti air. Radikal primer tersebut dapat mengalami reaksi sekunder bersama oksigen yang terurai atau bersama cairan seluler. (Widodo, 2013)

#### 2.3.4 Reaksi Perusakan oleh Radikal Bebas

Dalam tekanan oksidatif (*oxidative stress*), dimana tingkat *reactive oxygen species* (ROS) yang toksik melebihi pertahanan anti-oksidan endogen, keadaan ini mengakibatkan kelebihan radikal bebas, yang akan bereaksi dengan lemak, protein, asam nukleat seluler, sehingga terjadi kerusakan lokal dan disfungsi organ tertentu. Kerusakan molekul lemak karena rentan terhadap radikal bebas terjadi pada proses berikut: (Fridovich, 1995)

##### a. Peroksidasi lemak

Peroksidasi lemak ialah kerusakan pada membrane sel yang kaya akan sumber *Polyunsaturated Fatty Acid (PUFA)*, yang mudah dirusak oleh bahan-bahan pengoksidasi. Hal ini sangat merusak karena merupakan suatu proses berkelanjutan, dimana pemecahan hidroperoksida lemak, sering melibatkan katalisasi ion logam transisi. (Fridovich, 1995)

##### b. Kerusakan protein

Protein dan asam nukleat lebih tahan terhadap radikal bebas daripada PUFA, sehingga kecil kemungkinan dalam terjadinya reaksi berantai yang cepat. Serangan radikal bebas terhadap protein sangat jarang kecuali bila sangat ekstensif. Hal ini terjadi jika radikal tersebut mampu berakumulasi (jarang pada sel normal), atau bila kerusakannya terfokus pada daerah

tertentu dalam protein, salah satu penyebab kerusakan adalah, jika protein berikatan dengan ion logam transisi. (Orrenius, 1993)

### c. Kerusakan DNA

Kerusakan di DNA menjadi suatu reaksi berantai, biasanya kerusakan terjadi bila ada delesi pada susunan molekul, apabila tidak dapat diatasi, dan terjadi sebelum replikasi maka akan terjadi mutasi. Radikal oksigen dapat menyerang DNA jika terbentuk disekitar DNA seperti radiasi biologis. (Orrenius, 1993)

## 2.4 Pengaruh Rokok

### 2.4.1 Proses Oksidasi pada perokok

Nitrogen dioxide, senyawa pada asap rokok, menginisiasi autoksidasi *polyunsaturated fatty acid* (PUFA) pada membran lipid yang kemudian diikuti pembentukan lipid peroksida. (Leonard, 1995) Peroksidasi lipid ialah kerusakan pada membran sel yang kaya akan sumber PUFA, yang mudah dirusak oleh bahan-bahan pengoksidasi. Hal ini sangat merusak karena merupakan suatu proses berkelanjutan, dimana pemecahan hidroperoksida lipid, sering melibatkan katalisis ion logam transisi. (Fridovich, 1995) Sebuah studi oleh Harats *et. al* pada perokok berusia kurang dari 35 tahun yang merokok sebanyak 5-7 batang dalam interval waktu 90 menit secara signifikan meningkatkan peroksidasi lipid.

Penelitian yang dilaksanakan pada kedua grup, merokok dan tidak merokok, didapatkan hasil peningkatan leukosit dan *thiobarbiturat acid* (sebuah pertanda aktivitas radikal bebas). Hasil tersebut menunjukkan korelasi jumlah hitung leukosit dan reaktifitas thiobarbiturat acid dapat menunjukkan hubungan antara metabolisme oksidasi yang diubah dan asap rokok. Nikotin, yang ditemukan pada konsentrasi plasma perokok, menambah arus polimorfonuklear leukosit menuju saluran napas. Stimulasi leukosit ini dapat menghasilkan

peningkatan produksi dan pengeluaran *superoxide free radicals* yang disusul dengan kerusakan sel dan jaringan. (Leonard, 1995) Seperti telah dipaparkan sebelumnya pada subbab sumber pembentukan radikal bebas melalui proses Respiratory Burst (aktivasi *NADPH-oxidase* pada proses fagositosis).

## **2.4.2 Perubahan gambaran Histologi**

### **2.4.2.1 Aktivasi Sel Radang**

Reaksi peradangan pada saluran pernafasan terjadi melalui efek langsung pada partikel-partikel di dalam asap rokok yang bersifat iritatif. Zat yang terkandung dalam rokok seperti nikotin dan karbonmonoksida, yang ditemukan pada konsentrasi plasma perokok, menambah arus leukosit polimorfonuklear menuju saluran napas. (Leonard, 1995) Pada mekanisme akut, antibodi dan leukosit adalah komponen utama pertahanan tubuh yang terdapat dalam aliran darah. Leukosit terutama neutrofil, juga meninggalkan mikrovaskuler melalui pertemuan antar endotel dan bermigrasi ke daerah jejas di bawah pengaruh agen kemotaksis. Kemudian terjadi fagositosis agen yang menyerang dengan akibat kematian mikroorganisme.

Radang kronik disebabkan oleh rangsang yang menetap, seringkali selama beberapa minggu atau bulan, menyebabkan infiltrasi sel MN (mononuklear) dan proliferasi fibroblas. Sel-sel darah putih yang tertimbun, sebagian besar terdiri dari sel makrofag dan limfosit dan terkadang juga ditemukan sel plasma. Maka eksudat leukosit pada radang kronik disebut mononuklear untuk membedakan dari eksudat polimorfonuklear pada radang akut. (Kumar *et al*, 2010) Bila inflamasi terkontrol, neutrofil tidak dikeluarkan kembali. Selanjutnya dikerahkannya sel mononuklear seperti makrofag, limfosit, dan sel plasma yang memberikan gambaran patologik dari inflamasi kronik. Hasil akhir dapat berupa struktur jaringan yang normal kembali atau fibrosis dengan fungsi yang berubah. Jadi inflamasi kronik dapat dianggap sebagai titik

membaliknya respon inflamasi ke arah respon monosit-makrofag. (Baratawidjaya, 2006)

#### 2.4.2.2 Jenis Sel Radang

Sel imun yang bekerja sebagai pertahanan tubuh *host* terbagi menjadi sel imun spesifik dan sel imun non spesifik.

- Sel Imun Non-Spesifik

Berbagai sel dalam tubuh dapat melakukan fagositosis, tetapi sel utama yang berperan dalam pertahanan non-spesifik adalah sel mononuklear (monosit dan makrofag) serta sel polimorfonuklear atau granulosit. Sel-sel ini berperan sebagai sel yang mengenal dan menangkap antigen, mengolah dan selanjutnya mempresentasikannya ke sel T. (Baratawidjaya, 2006)

##### A. Fagosit mononuklear

Sistem fagosit mononuklear terdiri atas monosit dalam sirkulasi dan makrofag dalam jaringan.

##### 1. Monosit

Monosit adalah fagosit yang didistribusikan secara luas sekali di organ limfoid dan organ lainnya. Monosit berperan sebagai APC, mengenal, menyerang mikroba dan sel kanker dan juga memproduksi sitokin, mengerahkan pertahanan sebagai respon terhadap infeksi. IL-1, IL-6 dan TNF- $\alpha$  diproduksi sel monosit. Monosit juga berperan dalam remodeling dan perbaikan jaringan. Sel-sel imun non spesifik ada dalam darah untuk 10 jam sampai dua hari sebelum meninggalkan sirkulasi darah. Selanjutnya monosit bermigrasi ke tempat tujuan di berbagai jaringan untuk berdiferensiasi sebagai makrofag jaringan spesifik dengan berbagai fungsi. (Baratawidjaya, 2006)

Monosit adalah leukosit agranuler terbesar. Intinya bervariasi dari bulat atau lonjong sampai berlekuk atau bentuk tapal kuda dan berwarna

lebih muda dari inti limfosit. Kromatin inti tersebar halus di dalam monosit, sitoplasmanya banyak dan sedikit basofilik. (Eroschenko, 2008)

## 2. Makrofag

Monosit yang seterusnya hidup dalam jaringan sebagai makrofag. Makrofag diaktifkan oleh berbagai rangsangan, dapat menangkap, memakan dan mencerna antigen eksogen, seluruh mikroorganisme, partikel tidak larut dan bahan endogen seperti sel *host* yang cedera atau mati. Fagositosis partikel antigen atau kontak dengan reseptor sering merupakan awal aktivasi. Aktivasi makrofag selanjutnya dapat dipacu oleh sitokin yang dilepas sel Th dan oleh mediator respon inflamasi. Makrofag dapat hidup lama dalam jaringan. (Baratawidjaya, 2006)

## B. Fagosit Polimorfonuklear

Fagosit polimorfonuklear disebut juga polimorf atau granulosit. Granulosit dibagi menurut pewarnaan histologi menjadi neutrofil, eosinofil, dan basofil. Sel-sel tersebut berperan pada proses inflamasi akut. Jumlah sel fagosit polimorfonuklear menurun seiring disertai dengan kerentanan terhadap infeksi. (Baratawidjaya, 2006)

### 1. Neutrofil

Neutrofil merupakan sel yang pertama dikerahkan ke tempat bakteri yang masuk dan berkembang dalam tubuh. Neutrofil merupakan leukosit terbanyak dalam sirkulasi. Neutrofil hanya berada dalam sirkulasi kurang dari 7-10 jam sebelum bermigrasi ke jaringan, dan hidup beberapa hari dalam jaringan. Fungsi utama neutrofil adalah fagositosis. (Baratawidjaya, 2006) Sitoplasma neutrofil mengandung granula halus berwarna ungu atau merah muda yang sukar dilihat

dengan mikroskop cahaya. Oleh karena itu, beberapa sitoplasma tampak jernih. Inti terdiri atas beberapa lobus yang dihubungkan oleh benang kromatin halus. (Eroschenko, 2008)

## 2. Eosinofil

Eosinofil merupakan 2-5% dari sel leukosit manusia sehat tanpa alergi. Seperti neutrofil, eosinofil dapat berfungsi sebagai fagosit. Eosinofil dapat pula dirangsang untuk degranulasi seperti sel mast dan basofil serta melepas mediator. Eosinofil mengandung berbagai granula yang bersifat toksik dan jika dilepas dapat menghancurkan sel sasaran. Eosinofil juga berperan pada imunitas parasit dan memiliki beberapa reseptor antara lain untuk IgE. Fungsi utama eosinofil adalah melawan infeksi parasit dan dapat juga memakan kompleks antigen antibodi. (Baratawidjaya, 2006) Eosinofil diidentifikasi dari sitoplasma, yang terisi oleh granula eosinophilik (merah muda terang) besar. Inti eosinofil biasanya bilobus, namun kadang-kadang ada lobus ketiga yang kecil. (Eroschenko, 2008)

## 3. Basofil dan Sel Mast

Jumlah sel basofil yang ditemukan dalam sirkulasi darah sangat sedikit, yaitu <0,5% dari seluruh sel darah putih. Basofil juga dapat berfungsi sebagai fagosit, tetapi fungsi utamanya adalah sebagai mediator inflamasi. Sel mast adalah sel yang dalam struktur, fungsi, dan proliferasinya serupa dengan basofil. Bedanya ialah sel mast hanya ditemukan dalam jaringan yang berhubungan dengan pembuluh darah dan basofil dalam darah.

Sel mast dan basofil melepas bahan yang memiliki aktivitas biologis, antara lain meningkatkan permeabilitas vaskuler, respon inflamasi, dan mengkonstriksikan otot polos bronkus. Granul-granul

di dalam dua sel tersebut mengandung histamine, heparin, leukotrien. Basofil dan sel mast yang diaktifkan juga melepaskan berbagai sitokin. Degranulasi dipicu oleh ikatan antara antigen dan IgE pada permukaan sel. Peningkatan IgE ditemukan pada reaksi alergi, selain itu juga dihubungkan dengan imunitas terhadap parasit dan invasi bakteri. (Baratawidjaya, 2006)

Ukuran granula lebih bervariasi, tidak terlalu padat, dan berwarna biru tua atau cokelat. Meskipun inti tidak berlobus dan terpulas basifilik pucat, inti biasanya terhalang oleh densitas dan jumlah granula. (Eroschenko, 2008)

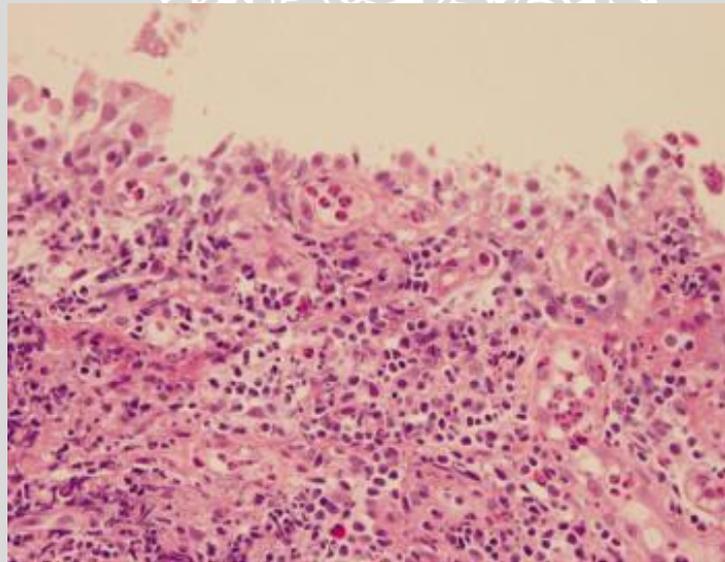
- Sistem Imun Spesifik

Sebanyak 20% dari semua leukosit dalam sirkulasi darah orang dewasa adalah limfosit yang terdiri atas sel T dan sel B yang merupakan kunci pengontrol sistem imun. Sel limfosit merupakan sel yang berperan utama dalam sistem imun spesifik, sel T dan sel B pada imunitas humoral. Pada imunitas humoral, sel T CD4<sup>+</sup> berinteraksi dengan sel B dan merangsang proliferasi dan diferensiasi sel B. Pada imunitas selular, sel T CD4<sup>+</sup> mengaktifkan makrofag untuk menghancurkan mikroba atau CD8<sup>+</sup> untuk membunuh mikroba intraselular yang menginfeksi sel. Akan tetapi, sel T & sel B secara histologis sangat sulit dibedakan.

Sel B merupakan 5-25% dari limfosit dalam darah. Tempat pematangan utama sel B setelah bayi lahir terjadi di sel-sel sumsum tulang. Pematangan sel B terjadi dalam berbagai tahap. Selama fase perkembangan yang antigen independen, sel B imatur mengekspresikan IgM membran di sumsum tulang. Sel-sel tersebut masuk ke sirkulasi darah dan berkembang menjadi sel B naif matang yang mengekspresikan baik mIgM dan mIgD. Hanya sekitar 10% dari sel B potensial seluruhnya menjadi matang. Sel B naif di perifer akan mengalami

kematian bila tidak terpajan dengan protein antigen larut atau diaktifkan sel T. Sel B yang diaktifkan berproliferasi dalam organ limfoid sekunder. Sel yang membawa mlg afinitas tinggi akan berdiferensiasi menjadi sel plasma dan sel B memori yang dapat mengekspresikan berbagai isotipe (IgG, IgA, IgE). (Baratawidjaya, 2006)

Leukosit memiliki granula yang sedikit atau tidak memiliki granula sama sekali, memperlihatkan inti bulat sampai berbentuk tapal kuda. Limfosit memiliki ukuran bervariasi, diantaranya disebut limfosit kecil dan limfosit besar. Pada limfosit kecil, inti yang berwarna lebih gelap mengisi hampir seluruh sitoplasma, yang terlihat berupa daerah basofilik yang tipis di sekitar inti. Pada limfosit besar, sitoplasma basofilik lebih banyak, dan inti lebih besar dan lebih pucat yang mengandung satu atau dua nukleolus. (Eroschenko, 2008)



Gambar 2.4 Akumulasi Sel Radang (Kurose, 2010)

### 2.4.3 Penyakit Paru Obstruktif Kronis

Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK) mengenai lebih dari 10% populasi dewasa di Amerika Serikat dan merupakan penyakit kematian keempat tersering di Negara tersebut. PPOK didefinisikan berdasarkan uji fungsi paru dan dikatakan ada jika terdapat bukti obyektif hambatan aliran udara yang menetap

(dan *irreversible*). PPOK juga dapat dibagi menjadi dua kelompok penyakit menurut susunan anatomis, antara lain Emfisema dan Bronkitis Kronis. (Kumar *et al*, 2010)

PPOK menurut GOLD (*Global Initiative for Obstructive Lung Disease*), 2014 didefinisikan sebagai penyakit yang dapat dicegah dan dapat diterapi, dikarakteristikan sebagai hambatan udara menetap dan progresif dan dihubungkan dengan meningkatnya respon inflamasi kronik pada saluran napas dan paru terhadap partikel atau gas berbahaya. Kekambuhan dan penyakit komorbid berperan dalam keparahan individu pasien. Hambatan udara kronis PPOK dikarakteristikan penyebabnya adalah campuran dari obstruksi saluran napas kecil (*bronchiolitis obstructive*) dan destruksi parenkim (*emphysema*), keterlibatan keduanya dapat berbeda antar pasien. Inflamasi kronis yang terjadi mengakibatkan perubahan struktur dan penyempitan saluran napas kecil. Kerusakan parenkim paru, juga akibat dari inflamasi kronis, menginisiasi hilangnya perlekatan alveolar ke saluran napas kecil dan menurunkan kemampuan elastic *recoil*, pada akhirnya perubahan-perubahan ini menurunkan kemampuan saluran napas tetap terbuka selama ekspirasi. Hambatan udara paling baik diukur menggunakan spirometri. (GOLD, 2014)

Menurut GOLD, 2014. PPOK secara klinis tidak hanya dideskripsikan sebagai Emfisema dan Bronkitis Kronis. Keduanya merupakan keadaan patologi yang berperan menyertai keadaan PPOK. Emfisema merupakan salah satu dari beberapa abnormalitas struktural pada pasien PPOK, sedangkan bronkitis kronis didefinisikan sebagai penyakit yang berdiri sendiri ditandai dengan adanya batuk persisten minimal selama 3 bulan dalam 2 tahun berturut-turut. Bronkitis kronis menyertai perkembangan dan mempercepat terjadinya hambatan udara, dan dapat terjadi pada pasien dengan spirometri normal. Diagnosis PPOK ditegakkan jika terdapat sesak, batuk kronis dengan dahak, dan riwayat paparan terhadap

faktor resiko PPOK, serta FEV (*Forced Expiration Volume*) < 0,70 setelah pemberian bronkodilator. (GOLD, 2014)

#### 2.4.3.1 Emfisema

Emfisema ditandai dengan pembesaran permanen yang terletak distal dari bronkiolus terminal, terbatas di asinus. Hubungan antara bronkitis kronis dan emfisema ditekankan bahwa kedua penyakit ini memiliki pola anatomik yang berbeda, bronchitis kronis mengenai saluran napas besar dan kecil (komponen terakhir disebut bronkiolitis kronis untuk menunjukkan tingkat keterlibatan), sedangkan emfisema terletak di asinus, bagian distal pada bronkiolus terminal. Meskipun bronchitis kronis dapat timbul tanpa disertai emfisema yang nyata, sementara emfisema yang hampir murni juga mungkin terjadi (terutama pada pasien dengan defisiensi hereditas antitripsin- $\alpha$ 1), kedua penyakit biasanya terdapat bersama-sama karena mekanisme patogenik utama, merokok, umum ditemukan pada keduanya. Terdapat 3 jenis emfisema berdasarkan sifat distribusinya di lobulus dan asinus: (Kumar *et al*, 2010)

##### 1. Emfisema Sentriasinar (Sentrilobular)

Gambaran khas pada emfisema tipe ini adalah pola keterlibatan lobulus; bagian sentral atau proksimal asinus, yang dibentuk oleh bronkiolus respiratorik terkena, sementara alveolus distal tidak terkena. Lesi lebih sering dan lebih parah di lobus atas, terutama di segmen apeks. Pada emfisema sentriasinar yang parah, asinus distal juga terkena sehingga, pembedaan dengan emfisema panasinar menjadi sulit. Emfisema tipe ini paling sering terjadi pada perokok yang tidak menderita defisiensi kongenital antitripsin-  $\alpha$ 1).

##### 2. Emfisema Panasinar (Panlobular)

Pada tipe emfisema ini, asinus secara merata membesar dari tingkat bronkiolus respiratorik hingga alveolus di terminal. Berbeda dengan

emfisema sentriasinar, emfisema panasinar cenderung lebih sering terjadi di zona paru bawah dan merupakan tipe emfisema yang terjadi pada defisiensi antitripsin-  $\alpha$ 1.

### 3. Emfisema Asinar Distal (Paraseptal)

Pada bagian ini, bagian proksimal asinus normal, tetapi umumnya bagian distal terkena. Emfisema lebih nyata di dekat pleura, di sepanjang septum jaringan ikat lobulus dan tipe lobulus. Temuan khas adalah adanya ruang udara yang multipel, saling berhubungan, kadang-kadang membentuk struktur yang mirip kista yang jika membesar progresif disebut sebagai bula. Tipe ini mendasari kasus pneumothoraks spontan pada orang dewasa muda.

Terjadinya kedua bentuk umum emfisema sentriasinar dan panasinar masih belum sepenuhnya dipahami. Pendapat yang sekarang berlaku adalah bahwa emfisema terjadi akibat dua ketidakseimbangan: ketidakseimbangan protease-antiprotease dan ketidakseimbangan oksidan-antioksidan. Emfisema dipandang sebagai akibat destruktif peningkatan aktivitas protease pada orang dengan aktivitas antitripsin yang rendah. Pada perokok, partikel asap yang terdapat pada asap rokok, terutama pada percabangan bronkiolus respiratorius, melibatkan efek kemoatraktan langsung dari nikotin serta spesies oksigen reaktif menarik dan menyebabkan influks neutrofil, dan makrofag, kedua sel tersebut mengeluarkan berbagai protease. Peningkatan aktivitas protease di region sentriasinar menyebabkan terbentuknya emfisema pola sentriasinar seperti ditemukan pada perokok.

Merokok juga memperpanjang ketidakseimbangan oksidan-antioksidan. Dalam keadaan normal, saluran napas mengandung sejumlah antioksidan (superoksida dismutase dan glutathione peroksidase) yang menekan kerusakan oksidatif hingga tingkat minimum. Asap rokok mengandung banyak ROS, yang

menghabiskan mekanisme antioksidan, sehingga terjadi kerusakan jaringan. Akibat sekunder cedera oksidatif ini adalah inaktivasi antiprotease yang terdapat dalam paru sehingga terjadi defisiensi fungsional antitripsin- $\alpha$ 1. (Kumar *et al*, 2010)

#### 2.4.3.2 Bronkitis Kronis

Bronkitis kronis sering terjadi pada perokok dan penduduk di kota-kota yang dipenuhi oleh kabut asap, beberapa penelitian menunjukkan bahwa 20% hingga 25% laki-laki berusia 40 hingga 65 tahun mengidap penyakit ini. Diagnosis bronkitis kronis ditegakkan berdasarkan data klinis; penyakit ini difinisikan sebagai batuk produktif persisten selama paling sedikit 2 tahun berturut-turut. (Kumar *et al*, 2010)

Gambaran khas pada bronkitis kronis adalah hipersekresi mukus, yang dimulai dari saluran napas besar. Faktor penyebab terpenting adalah zat-zat yang terkandung pada asap rokok, dan asap polutan. Berbagai iritan ini memicu hipersekresi kelenjar mukosa bronkus, menyebabkan hipertrofi kelenjar mukosa, dan menyebabkan pembentukan metaplasia sel goblet penghasil musin di epitel permukaan bronkus. Selain itu, zat tersebut juga menyebabkan peradangan dengan infiltrasi sel T CD8<sup>+</sup>, makrofag, dan neutrofil. (Kumar *et al*, 2010)

#### 2.5 Antioksidan Enzimatik

Antioksidan adalah bahan-bahan yang bereaksi dalam tubuh yang dapat menekan pembentukan dan reaksi rantai radikal bebas. Antioksidan dibedakan menjadi antioksidan endogen, yang berasal dari dalam tubuh, dan antioksidan eksogen, yang berasal dari luar tubuh. Antioksidan endogen salah satunya berasal dari proses antioksidan enzimatik.

Antioksidan enzimatis terdiri dari *glutathione peroxidase* (GPx), *superoxide dismutase* (SOD) dan katalase yang berfungsi melindungi sel dari tekanan oksidatif. (Samah, 2011)

Mekanisme kerja antioksidan enzimatis, antara lain:

1. Superoksida Dismutase (SOD) mengandung ion logam, yaitu  $\text{Cu}^{2+}$  dan  $\text{Zn}^{2+}$  (CuZnSOD), serta Mn (MnSOD). Ion logam tersebut dapat mempercepat dismutase peroksida ( $\text{O}_2^\bullet$ ) menjadi hidrogen peroksida ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), dengan reaksi:  $\text{O}_2^\bullet + \text{O}_2^\bullet + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$
2. Katalase dan glutathione peroxidase menghilangkan  $\text{H}_2\text{O}_2$  sebelum mengalami reaksi Fenton, sehingga dapat mencegah reaksi radikal hidroksil ( $\text{OH}^\bullet$ ) yang sangat reaktif
  - a. Katalase mempercepat dekomposisi  $\text{H}_2\text{O}_2$  secara langsung, dengan reaksi:  $2\text{H}_2\text{O}_2 \xrightarrow{\text{katalase}} 2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$
  - b. Glutathion peroxidase menghilangkan  $\text{H}_2\text{O}_2$  dengan reaksi:  $2\text{GSH} + \text{H}_2\text{O}_2 \xrightarrow{\text{glutathion peroxidase}} \text{GSSG} + 2\text{H}_2\text{O}$

## 2.6 Olahraga

Olahraga adalah suatu aktivitas yang dapat menyehatkan diri dari luar maupun dari dalam tubuh atau lebih dikenal dengan nama sehat jasmani rohani. Olahraga sangat bermanfaat bagi kesehatan tubuh, secara umum manfaat olahraga yaitu meningkatkan daya tahan tubuh, meningkatkan fungsi otak, mengurangi stress, dan menurunkan kadar kolesterol tubuh. (Maureen, 2013)

Dilakukan studi yang membandingkan kelompok pria dan wanita yang melakukan olahraga dan tidak. Hasil studi tersebut menunjukkan, pada kelompok pria dan wanita yang melakukan olahraga dengan intensitas ringan-sedang

secara teratur memiliki hasil *Thiobarbituric Acid Reactive Substances* (produk sisa metabolisme oksidasi sebagai marker penanda aktivitas oksidan) lebih rendah daripada kelompok yang tidak melakukan olahraga. Hal ini menunjukkan bahwa produksi oksidan pada kelompok olahraga lebih sedikit dibandingkan dengan kelompok yang tidak berolahraga. Studi *in vivo* pada tikus juga membuktikan pada tikus yang diolahragakan dengan roda putar memperbaiki kualitas hidup tikus (Holloszy, 1997, 1998)

Ada empat faktor kecukupan olahraga dan jenis olahraga apa yang terbaik untuk membangun dan menjaga kesehatan. Empat faktor itu diantaranya: (1) frekuensi latihan, (2) intensitas latihan, (3) durasi latihan, dan (4) jenis aktivitas. Berikut dipaparkan faktor kecukupan olahraga menurut kebutuhannya:

#### 1. *Fat Burning Exercise*

Ada berbagai pilihan olahraga atau latihan yang dapat dipilih sebagai program penurunan berat badan. Salah satu latihan yang efektif untuk membakar lemak adalah jalan cepat. Latihan jalan cepat untuk membakar lemak bisa dilakukan 4-5 kali dalam seminggu selama 45-60 menit. Zona pembakaran lemak berada pada 60-70% dari denyut jantung maksimum. Peneliti meyakini dalam zona ini, sebanyak 85% kalori dari lemak bisa terbakar. Dalam zona ini yang dirasakan antara lain napas lebih berat, merasakan peningkatan tenaga, dan mungkin berkeringat, tetapi masih bisa bercakap-cakap. Setidaknya dibutuhkan 45 menit jalan cepat pada *fat burning zone* agar tubuh menggunakan lemak sebagai bahan bakar. (Duniafitnes, 2014)

Untuk membakar lemak terdapat juga metode HIIT (High Intensity Interval Training), metode ini didesain untuk meningkatkan metabolisme dan pembakaran lemak tubuh. Sebuah studi yang dilakukan tim peneliti *East Tennessee State University* pada 2001 menemukan

bahwa, subyek yang berlatih selama 8 minggu dengan metode HIIT berhasil menurunkan lemak tubuh mereka sebanyak 2%. Program HIIT bisa berupa lari, lompat tali, *treadmill*, berenang, atau latihan kardio lainnya. Dengan frekuensi 2-3 kali seminggu, sebagai contoh jika lari adalah olahraga pilihan lakukan *sprint* selama 15 detik kemudian jalan cepat 30 detik, ulangi tahap selama 15-30 menit. (Duniafitnes, 2013)

## 2. Membangun massa otot

Membangun massa otot dapat dilakukan dengan cara latihan beban. Terdapat strategi dalam memulai latihan beban, dan dapat berbeda strategi pada satu orang dengan yang lain mengingat terdapat perbedaan jenis otot pada manusia berdasarkan ketahanannya, yaitu *slow-twitch fiber* dan *fast-twitch fiber*. Perbedaan jenis otot tersebut mempengaruhi set, repetisi, dan beban latihan guna mendapatkan massa otot yang diinginkan. (Duniafitnes, 2015)

## 3. Olahraga Kesehatan

Olahraga kesehatan adalah kegiatan pelatihan jasmani yang merupakan bentuk pendekatan ke aspek sejahtera jasmani atau sehat jasmani yang berarti juga sehat dinamis yaitu sehat yang disertai dengan kemampuan gerak yang memenuhi segala tuntutan gerak sehari-hari, artinya ia memiliki tingkat kebugaran jasmani yang memadai. Contoh olahraga kesehatan dapat dilakukan dengan jalan cepat, senam aerobik, pencak silat, karate dan sejenisnya. Konsep olahraga kesehatan adalah: padat gerak, bebas stres, singkat (cukup 10-30 menit tanpa henti), adekuat, masal, dan mudah. Menurut Cooper (1994), intensitas olahraga kesehatan yang cukup apabila denyut nadi latihan mencapai 60-80% denyut nadi maksimal: 220-umur dalam

tahun). Frekuensi olahraga kesehatan sebanyak 3-5x/minggu (minimal 2x/minggu). (Giriwijoyo, 2007)

### 2.6.1 Exercise & Training

Terdapat dua macam istilah untuk menyebut olahraga, *Exercise & Training*, kedua istilah ini memiliki definisi yang berbeda. *Exercise* adalah saat dimana melakukan olahraga, saat seseorang mengunjungi pusat kebugaran dan melakukan langkah yang sama seperti hari sebelumnya, atau ketika menggunakan alat kebugaran secara acak. Sedangkan, *training* adalah proses stres fisik yang mengarah pada suatu tujuan, yang menghasilkan adaptasi dan memenuhi tujuan melakukan rangkaian *exercise*. (Mark, 2011) *Training* memperhatikan rutinitas, intensitas, dosis, dan tujuan dalam melakukan setiap *exercise*.

### 2.6.2 Intensitas Olahraga

Berdasarkan intensitas aktivitas fisiknya, orang dikelompokkan menjadi tiga kelompok:

1. Pesantai yaitu orang yang tidak melakukan olahraga kecuali aktivitas fisik dalam peri kehidupan sehari-hari.
2. Pelaku olahraga kesehatan yaitu mereka yang melakukan olahraga dengan intensitas rendah sampai sedang
3. Pelaku olahraga setingkat atlet yaitu mereka yang melakukan olahraga berat.

Pelaku olahraga dengan intensitas tinggi sampai *exhaustive*, justru akan menghasilkan radikal bebas dalam jumlah besar yang dapat menimbulkan kerusakan oksidatif pada jaringan otot, hepar, darah dan jaringan lain. *Over training* meningkatkan produksi radikal bebas yang melebihi kemampuan antioksidan endogen yang dapat menimbulkan kerusakan pada otot dan skelet. (Cooper 1994).

Pada keadaan normal radikal bebas terbentuk secara amat perlahan kemudian dinetralisir oleh antioksidan yang ada dalam tubuh. Namun jika laju pembentukan radikal bebas sangat meningkat karena terpicu oleh latihan yang terlalu keras atau berolahraga secara berlebihan sehingga jumlah radikal bebas akan terbentuk melebihi kemampuan sistem pertahanan tubuh, maka molekul radikal bebas yang tidak dapat dicegah ini lalu menyerang membran sel, sehingga terjadi kerusakan pada sel-sel tubuh yang mengakibatkan timbulnya penyakit. (Albert, 2003)

Ada beberapa pedoman dasar untuk mengetahui intensitas latihan, salah satunya dengan menggunakan *heart rate*:

Angka batas denyut nadi maksimum =  $220 - \text{Usia}$

Contoh: Pria berusia 40 tahun, perkiraan laju denyut jantung maksimum adalah 180. (Albert, 2003) Menurut *Health Team Works Organization*, intensitas latihan dapat ditentukan dari jumlah denyut jantung maksimum, dan diklasifikasikan berdasarkan *Borg Rating of Perceived Exertion (RPE) Scale* sebagai berikut:

- Intensitas Ringan: 50-59% dari denyut jantung maksimum
- Intensitas Sedang: 60-79% dari denyut jantung maksimum
- Intensitas Berat: 80-89% dari denyut jantung maksimum
- Intensitas Sangat Berat: 90-99% dari denyut jantung maksimum
- *Maximal Exertion*: 100% dari denyut jantung maksimum

Ketika seseorang telah mencapai 50-85% dari denyut jantung maksimum, latihan yang dilakukan telah pada kadar intensitas yang sesuai untuk mendapatkan manfaat kesehatan kardiovaskuler dari latihan tersebut. (CDC, 2011)

Meningkatkan ketahanan tubuh secara bertahap melalui program latihan olah raga dengan intensitas rendah yang disarankan seperti jalan cepat, jogging,

berenang, dan bersepeda statis, dapat meningkatkan ketahanan tubuh terhadap oksidan. (Albert, 2003)

### 2.6.3 Pengaruh Olahraga sebagai Antioksidan

Telah diteliti dengan melakukan program latihan olah raga dengan intensitas rendah dapat meningkatkan enzim antioksidan endogen seperti enzim superoksida dismutase, glutathion peroksidase dan katalase untuk mencegah kerja setiap radikal bebas yang merusak. (Albert, 2003)

Penelitian yang dilakukan pada tikus dengan grup kontrol dan grup yang dipapar olahraga secara reguler selama 8 dan 20 minggu dengan metode tikus dikelompokkan menjadi 4 kelompok dengan 2 kelompok kontrol dan 2 kelompok perlakuan, kelompok pertama yang diolahragakan selama 8 minggu, dan kelompok kedua selama 20 minggu. Tikus tersebut dikandangkan dimana tikus mendapat akses *running wheel* dengan bebas dan terdapat alat digital untuk menghitung jarak yang ditempuh setiap 24 jam. *Running wheel* berdiameter 38 cm. Jarak rata-rata tempuh tikus tercatat pada tikus 8 minggu sebesar  $4731 \pm 547$  m dan 20 minggu  $4456 \pm 787$  m, berturut-turut, selama periode eksperimen berlangsung. (Parco *et al*, 2011)

Hasil setelah penelitian berlangsung pada tikus dengan grup kontrol dan grup yang dipapar olahraga secara reguler selama 8 dan 20 minggu menunjukkan hasil pada grup tikus yang diolahragakan selama 8 minggu terdapat kenaikan enzim dan komponen sistem pertahanan antioksidan, yakni Superoxide Dismutase (39%) dan Glutathione Peroksidase (290%) bila dibandingkan dengan grup kontrol. Sedangkan, pada tikus yang diolahragakan selama 20 minggu tidak terdapat perubahan enzim yang signifikan bila dibandingkan dengan grup kontrol. Akan tetapi, pada tikus yang diolahragakan selama 20 minggu ditemukan kebiasaan olahraga meningkatkan perlawanan

limfosit terhadap kerusakan DNA yang diinduksi proses oksidatif, dan efek perlindungan ini dapat disebabkan oleh peningkatan ekspresi reguler antioksidan dan enzim perbaikan DNA yang diinduksi kebiasaan olahraga. (Parco *et al*, 2011)

Olahraga dapat berperan menghambat kerusakan oksidatif melalui katalisis reaksi kimia untuk mengeliminasi radikal bebas pada sel dan jaringan melalui aktivasi redoks gen spesifik, proses awalnya dengan melekatnya faktor-faktor transkripsi pada DNA. Selama olahraga, radikal bebas yang dihasilkan salah satunya pada otot *skelet* mengaktifasi *redox-sensitive transcription factors* yang berbeda-beda, termasuk salah satunya NF- $\kappa$ B, yang menginisiasi peningkatan ekspresi antioksidan enzimatik, antara lain enzim SOD, GPx, dan katalase. (Berzosa *et. al*, 2011; Morgan, 2010)

#### 2.6.4 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)