

## PENGARUH PAPARAN ASAP ROKOK TERHADAP KADAR MALONDIALDEHID DAN KELAINAN HISTOPATOLOGI GLANDULA LAKRIMAL TIKUS PERCOBAAN

Puji Indah Lestari<sup>1\*</sup>, Hendriati<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Komplek Mawar Putih no. 1 Padang

\*Email Korespondensi: [pujielestari@yahoo.co.id](mailto:pujielestari@yahoo.co.id)

<sup>2</sup>Bagian Ilmu Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang  
email: [hendriati@med.unand.ac.id](mailto:hendriati@med.unand.ac.id)

Submitted:04-10-2022, Reviewer: 08-11-2022, Accepted: 20-11-2022

### ABSTRACT

*Smoking is closely related to the increase in free radicals that cause damage to the lacrimal gland and inflammation of the corneal and conjunctival surfaces. Oxidative stress on the lacrimal gland causes inflammation of acinar cells. Immunohistochemical examination of the lacrimal glands of rats exposed to cigarette smoke showed an increase in CYP1A1 expression. To determine the effect of exposure to cigarette smoke on MDA levels and histopathology of the lacrimal gland in experimental rats. This study is an experimental study with a post-test-only design with a control group with the object of research being the Wistar white rat. This study consisted of two groups of samples with each group of 16 rats. Then MDA and histopathological examination of the lacrimal gland were performed. The research was conducted at the Laboratory of the Faculty of Pharmacy, Andalas University, the Anatomical Pathology Laboratory of Sitirahmah Hospital, Padang and the Biochemistry and Biomedical Laboratory of the Faculty of Medicine, Andalas University in July – September 2020. From the results of the study, it appears that all rats exposed to cigarette smoke have histopathological abnormalities in the form of inflammatory cell infiltration accompanied by tissue damage and increased levels of MDA in the lacrimal gland. In the lacrimal glands of rats that were not exposed to cigarette smoke, there were normal histopathological features, but some were abnormal but without damage to tissue structures. The lacrimal glands of rats exposed to cigarette smoke have abnormal histopathological features accompanied by tissue structure damage and increased MDA levels.*

**Keywords:** *lacrimal gland, cigarette smoke, MDA, histopathology*

### ABSTRAK

Merokok berhubungan erat dengan meningkatnya radikal bebas yang menyebabkan kerusakan glandula lakrimal dan inflamasi permukaan kornea dan konjungtiva. Stres oksidatif pada glandula lakrimal menyebabkan inflamasi sel asinar. Pemeriksaan imunohistokimia glandula lakrimal tikus yang terpapar asap rokok menunjukkan peningkatan ekspresi CYP1A1. Mengetahui pengaruh paparan asap rokok terhadap kadar MDA dan histopatologi glandula lakrimal tikus percobaan. Penelitian ini merupakan penelitian experimental dengan rancangan *posttest-only with control group* dengan objek penelitian tikus putih Wistar. Penelitian ini terdapat dua kelompok sampel dengan masing-masing kelompok 16 ekor tikus. Kemudian dilakukan pemeriksaan MDA dan histopatologi glandula lakrimal. Penelitian dilakukan di Laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Andalas, Laboratorium Patologi Anatomi RS Sitirahmah Padang dan Laboratorium Biokimia dan Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas pada bulan Juli – September 2020. Dari hasil penelitian tampak bahwa semua tikus yang mendapatkan paparan asap rokok terdapat kelainan histopatologi berupa infiltrasi sel radang

yang disertai dengan kerusakan jaringan dan peningkatan kadar MDA glandula lakrimalnya. Pada glandula lakrimal tikus yang tidak terpapar asap rokok terdapat gambaran histopatologi yang normal, namun sebagian abnormal tetapi tanpa kerusakan struktur jaringan. Glandula lakrimal tikus yang terpapar asap rokok mempunyai gambaran histopatologi abnormal yang disertai dengan kerusakan struktur jaringan dan peningkatan kadar MDA

**Kata Kunci :** *Glandula lakrimal, Asap rokok, MDA, Histopatologi*

## PENDAHULUAN

Saat ini banyak orang yang sangat mudah terpapar dengan asap rokok, baik secara aktif sebagai perokok, maupun secara pasif karena menghisap asap pembuangan pembakaran rokok. Peningkatan jumlah perokok yang berkelanjutan telah menjadi masalah utama kesehatan masyarakat di dunia dari tahun ke tahun. Studi WHO tahun 2015 menyebutkan bahwa lebih dari 1,1 miliar penduduk dunia usia lebih dari 15 tahun saat ini merupakan perokok aktif. Prevalensi perokok ini ditemukan lebih tinggi di negara-negara Mediterania barat dan Afrika (World Health Organization (WHO), 2020).

Prevalensi perokok aktif di Indonesia juga cenderung meningkat. Data WHO tahun 2013 menyebutkan bahwa prevalensi penduduk usia dewasa yang merokok setiap hari di Indonesia sebesar 29% dan menempati urutan pertama se Asia tenggara. Data dari Asia News Network tahun 2017, Indonesia menempati urutan pertama se Asia dengan angka perokok yaitu 76%, prevalensi laki-laki lebih banyak dari perempuan (Center TCS 2014., Data Leads 2017).

Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 menyatakan bahwa prevalensi penduduk umur >10 tahun yang merokok adalah 28,8%, sedikit mengalami penurunan dari sebelumnya yaitu 29,3% (Riskesdas 2013). Prevalensi merokok usia anak-anak (10-18 tahun) mengalami peningkatan, yaitu sebanyak 9,1%, dibandingkan Riskesdas 2013, yaitu sebanyak 7,2%. Prevalensi perokok pada laki-laki lebih banyak di bandingkan perokok perempuan (62,9% banding 48,1%) dan rerata batang rokok yang dihisap perhari penduduk umur  $\geq 10$  tahun di Indonesia adalah 12 batang (setara satu bungkus) (Riskesdas, 2018).

Asap rokok mengandung lebih dari 4000 bahan yang bersifat toksik dan

karsinogenik, bersifat radioaktif serta adiktif. Asap rokok juga dapat menghasilkan radikal bebas berkali-kali lipat dibandingkan radikal bebas yang dihasilkan pada metabolisme tubuh pada keadaan normal. Dalam 24 jam normalnya manusia akan menghasilkan radikal bebas sebanyak 2.5% atau  $\pm 3.4$  kg/24 jam. (Fitria dkk., 2013; Widayati E., 2000).

Radikal bebas secara mikromolekul dapat menyebabkan terjadinya peroksidasi lipid membran sel, oksidasi struktur protein, dan oksidasi DNA. Peroksidasi lipid dapat merusak senyawa lemak yang ada pada membran sel. Hal ini karena membran sel kaya akan sumber *Poly Unsaturated Fatty Acid* (PUFA) yang mudah dirusak oleh bahan-bahan pengoksidasi. PUFA memiliki atom hidrogen reaktif yang sangat rentan terhadap serangan ROS sehingga dapat menimbulkan reaksi peroksidasi lipid berantai. Hasil akhir dari reaksi tersebut adalah terputusnya rantai asam lemak menjadi berbagai senyawa yang bersifat toksik terhadap sel seperti *Melondialdehyde* (MDA). MDA merupakan salah satu marker yang banyak digunakan untuk meneliti terjadinya stres oksidatif (Yoshikawa., 2000 ; Butnariu dkk., 2012).

Dalam bidang oftalmologi, beberapa studi melaporkan bahwa stres oksidatif berperan dalam beberapa penyakit okular seperti *age-related macular degeneration*, katarak, uveitis, *retinopathy of prematurity*, inflamasi pada kornea dan keratitis. Baru-baru ini mulai dikenal juga bahwa stres oksidatif juga berkaitan erat dengan munculnya gejala *dry eye* pada perokok. ( Wakamatsu HT dkk., 2008 ; Yamaguci T., 2018) .

*Dry eye* merupakan penyakit multifaktorial air mata dan permukaan okular yang menyebabkan keluhan tidak nyaman pada mata, gangguan penglihatan, dan instabilitas air mata yang berpotensi menyebabkan kerusakan

permukaan okular. *Dry eye* muncul sebagai kelainan *lacrima functional unit* (LFU) yang merupakan suatu sistem terintegrasi yang terdiri dari glandula lakrimal, permukaan okular (kornea dan konyungtiva), serta kelopak mata yang dihubungkan oleh nervus sensoris dan motorik. (Lemp AM., 2007; Contor LB dkk., 2015).

Insiden *dry eye* selain sudah dikenal meningkat pada usia tua akibat proses *aging*, juga mulai ditemukan meningkat pada perokok. Paparan asap rokok aktif maupun pasif berdampak sama terhadap munculnya gejala *dry eye*. Lamanya paparan dan jumlah rokok yang dikonsumsi setiap harinya juga berpengaruh pada beratnya gejala *dry eye*. Penelitian oleh Moss ES didapatkan bahwa prevalensi *dry eye* pada perokok yaitu 17,6%. Prevalensi ini ditemukan meningkat pada perokok yang mengkonsumsi lebih dari satu bungkus rokok perhari.<sup>(18)</sup> Penelitian oleh Lee AJ didapatkan bahwa prevalensi *dry eye* pada perokok meningkat 1,5 kali (34,1%) dari pada yang bukan perokok (22,1%).<sup>(17)</sup> Penelitian *Beaver Dam Study* pertama kali melaporkan bahwa merokok merupakan faktor risiko untuk terjadinya *dry eye*, dimana prevalensinya meningkat 1,4 kali dibandingkan yang tidak merokok. (Lee AJ dkk., 2019).

Kaitan antara merokok dengan meningkatnya gejala *dry eye* hingga saat ini masih belum sepenuhnya dimengerti. Menurut beberapa hipotesa, gejala *dry eye* dapat terjadi akibat efek toksik langsung paparan asap rokok terhadap permukaan okular yang mengakibatkan terjadinya inflamasi permukaan kornea dan konyungtiva. Penelitian oleh Agrawal *et al* (2018) dari pemeriksaan sitologi impresi konyungtiva didapatkan metaplasia sel *squamosa* dan berkurangnya jumlah sel goblet konyungtiva pasien perokok aktif. (Agrawal ., 2018).

Beberapa ahli juga berhipotesa bahwa gejala *dry eye* pada perokok dapat terjadi karena akumulasi radikal bebas sistemik yang mencapai multiorgan salah satunya glandula lakrimal. Hal ini menyebabkan terjadi stres oksidatif di glandula lakrimal. Stres oksidatif ini akan menyebabkan inflamasi di sel asinar ataupun jaringan disekitar sel asinar yang berdampak pada penurunan sekresi *aquos tear*

*film* sehingga muncul gejala *dry eye*. Penelitian oleh Higuchi A (2011) dari hasil pemeriksaan imunohistokimia glandula lakrimal tikus yang dipaparkan dengan asap rokok, terdapat peningkatan ekspresi *CYP1A1*. Peningkatan ekspresi *CYP1A1* ini akan menginduksi produksi ROS yang berdampak pada disfungsi glandula lakrimal dalam menghasilkan lapisan *aquos tear film*. (Zoukhri D., 2006; Higuchi A dkk., 2011).

## METODOLOGI PENELITIAN

36 ekor tikus diadaptasikan selama 1 minggu di Laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Andalas. Tikus dipelihara didalam kandang berukuran 40x35x10 cm dengan alas sekam atau kulit padi. Setelah 1 minggu, tikus dibagi menjadi 2 kelompok secara acak. Kelompok K merupakan kelompok kontrol (tanpa paparan asap rokok). Kelompok P mendapat paparan asap rokok. Pemaparan asap rokok dilakukan 2 kali sehari selama  $\pm 60$  menit untuk setiap paparan. Kelompok perlakuan diberi paparan asap rokok 2 batang pada jam 09.00 WIB dan 2 batang pada jam 15.00 WIB. Pemaparan dilakukan selama 21 hari. Pada hari ke-22 tikus diterminasi dan diambil sampel glandula lakrimal eksoorbital di Laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Andalas. Setelah itu diperiksa kadar *MDA* di Laboratorium Biomedik Universitas Andalas dan histopatologi di Laboratorium Histopatologi Universitas Baiturahmah Padang.

## HASIL PENELITIAN

Hasil pemeriksaan histopatologi didapatkan semua glandula lakrimal tikus yang mendapatkan paparan asap rokok dengan histopatologi glandula lakrimal abnormal. Sementara pada kelompok tanpa paparan asap rokok, ditemukan 3 glandula lakrimal tikus yang abnormal.

Hasil pemeriksaan histopatologi glandula lakrimal pada tikus kontrol, tampak pada 13 sampel di kelompok kontrol pada jaringan glandula lakrimal tidak terdapat sebaran sel radang. Struktur histologi sel asinar dan jaringan penyokong sel asinar juga tampak normal. Pada semua sampel yang mendapatkan paparan asap rokok beserta 3 sampel dari kelompok kontrol (K -9, K-11, K-14) tampak

sebukannya sel radang terutama di sekitar sel-sel asinar glandula lakrimal. Dari struktur histologi sel asinar juga tampak kerusakan pada sel epitel asinar pada 16 glandula lakrimal tikus yang mendapatkan paparan asap rokok, sementara 3 glandula lakrimal tikus tanpa paparan asap rokok hanya tampak sebukannya sel radang tanpa disertai kerusakan sel asinar.

Dari hasil penelitian tampak bahwa pada semua tikus yang mendapatkan paparan asap rokok terdapat kelainan histopatologi berupa infiltrasi sel radang yang disertai dengan peningkatan kadar MDA glandula lakrimalnya. Uji statistik untuk melihat peningkatan kadar MDA dan kelainan histopatologi ini tidak dapat dilakukan karena hasilnya 100%. Pada tikus tanpa paparan asap rokok terdapat 3 tikus dengan kelainan histopatologi.

## PEMBAHASAN

Pada penelitian ini setelah tikus coba mendapatkan paparan asap rokok, dilakukan pemeriksaan MDA dan histopatologi pada glandula lakrimal. Dari hasil pemeriksaan histopatologi tampak bahwa 16 glandula lakrimal tikus yang mendapat paparan asap rokok, terdapat sel-sel inflamasi (limfosit dan polimorfonuklear) di sekitar sel asinar glandula lakrimal. Sel-sel radang di glandula lakrimal ini ada yang tersebar difus dan ada yang berkelompok disekitar sel asinar. Hasil uji statistik didapatkan nilai yang signifikan ( $p < 0,05$ ) dari pengaruh paparan asap rokok terhadap histopatologi glandula lakrimal ini.

Penelitian yang menilai kondisi histopatologi glandula lakrimal akibat paparan asap rokok hingga saat ini belum ditemukan. Penelitian oleh Higuchi dkk (2011) yang juga menilai dampak paparan asap rokok terhadap glandula lakrimal. Setelah pemaparan asap rokok selama 5 hari, terjadi peningkatan ekspresi *CYP1A1* dan *8-OhdG* di duktus lakrimal tikus percobaan. Menurut Higuchi peningkatan sintesis *CYP1A1* akan memperkuat kondisi stres oksidatif di duktus lakrimal. Peningkatan regulasi *CYP1A1* pada individu yang merokok terutama disebabkan oleh *Benzo(a)pyrene* (BaP). BaP merupakan *Polycyclic Aromatic Hydrocarbon* (PAH) utama dalam asap rokok. (Higuchi A dkk.,

2011).

BaP yang dibawa ke paru-paru dari paparan asap rokok selain dapat berdampak langsung ke jaringan paru, dapat juga didistribusikan ke seluruh tubuh melalui aliran darah dan berefek pada banyak organ. Menurut Higuchi *CYP1A1* yang juga terdapat di dalam hepar mengindikasikan bahwa BaP dalam asap rokok ditransportasikan ke seluruh tubuh melalui sirkulasi darah. Glandula lakrimal juga terdampak oleh BaP yang masuk melalui aliran darah (Higuchi A dkk., 2011).

ROS yang dihasilkan melalui jalur katalisis *CYP1A1* akan menyerang molekul DNA dan meningkatkan kadar *8-OhdG*. Ekspresi *CYP1A1* yang diinduksi oleh paparan asap rokok akan memicu produksi ROS yang berlebihan. Ini akan meningkatkan kerusakan ditingkat selular melalui oksidasi DNA (Higuchi A dkk., 2011).

Penelitian ini sesuai dengan penelitian oleh Higuchi bahwa paparan asap rokok telah memicu inflamasi di glandula lakrimal. Dari penelitian ini terbukti bahwa semua tikus yang mendapatkan paparan asap rokok setelah pemaparan lebih lama (21 hari) sudah muncul sel-sel inflamasi di glandula lakrimal. Penelitian ini juga menunjang hipotesa oleh Higuchi, bahwa paparan asap rokok juga menyebabkan destruksi epitel sel asinar akibat oksidasi DNA karena produksi ROS oleh *CYP1A1*.

Penelitian oleh Uchino dkk (2012) juga memiliki hasil yang sama dengan penelitian ini walaupun dengan perlakuan yang berbeda. Penelitian Uchino menilai inflamasi kronik yang identik dengan proses *aging* dengan tikus yang diberi perlakuan Doxycyclin. Dari penelitian Uchino didapatkan bahwa *dry eye* akibat proses *aging* terjadi karena inflamasi dengan ditemukannya sebukannya sel radang di glandula lakrimal. Hasil pemeriksaan histopatologi glandula lakrimalnya didapatkan sebukannya sel radang yang multifokal, difus dan ada yang disertai fibrosis di sekitar sel-sel asinar (Uchino Y dkk., 2012).

Pada penelitian ini didapatkan bahwa sebaran sel radang (limfosit dan polimorfonuklear) tampak lebih sedikit dan tersebar disekitar sel asinar. Pada penelitian ini juga belum tampak adanya fibrosis jaringan disekitar sel asinar. Hal ini kemungkinan terjadi

karena penelitian ini berlangsung lebih singkat (21 hari paparan asap rokok), sehingga yang muncul adalah respon inflamasi yang masih cenderung akut dan ringan (Uchino Y dkk., 2012).

Dilihat secara selular, tampak pada 16 glandula lakrimal tikus yang mendapat paparan asap rokok, sebulan sel radang di jaringan glandula lakrimal juga disertai dengan kerusakan sel epitel asinar, selain itu tampak juga ukuran sel asinar yang membesar. Hal ini akan berdampak pada produksi aquos oleh sel asinar. Kerusakan pada epitel sel duktus dapat menyebabkan fibrosis di periduktus. Fibrosis periduktus merupakan faktor yang paling berperan dalam penurunan aliran ekskresi aquos. Sementara sel epitel duktus dan sel asinar berperan dalam sekresi air dan elektrolit aquos. Fibrosis periduktus beserta kerusakan sel epitel duktus akan mempengaruhi fungsi fisiologis duktus lakrimal dalam menghasilkan aquos (Obata H., 2006).

Penelitian oleh Nagai dkk, 2006 yang meneliti peran paparan asap rokok terhadap kejadian *Cronic Obstruction Pulmonary Diseases* (COPD) pada manusia. Menurut Nagai dkk oksidan pada rokok dapat menyebabkan trauma pada jaringan paru melalui sejumlah mekanisme, yaitu (Nagai K dkk., 2005) :

1. Berkurangnya jumlah glutation dan anti oksidan lainnya.
2. Menginisiasi siklus redoks.
3. Meningkatkan jumlah ledakan netrofil dan makrofag dalam udara respirasi.
4. Menginaktivkan inhibitor protease seperti  $\alpha 1$  anti tripsin inhibitor
5. Menyebabkan kerusakan langsung pada lipid, asam nukleat dan protein.

Teori kerusakan langsung pada lipid, asam nukleat dan protein ini sesuai dengan kondisi pasien-pasien dengan COPD, dimana pasien COPD memiliki kadar oksidan paru yang tinggi, menyebabkan terjadinya proses patologi di paru dan sistemik dengan manifestasi hilangnya berat badan dan disfungsi otot (Donohue JF., 2006; Nagai K dkk., 2005).

Penelitian Nagai dkk memiliki hasil yang serupa dengan penelitian ini dimana stres

oksidatif yang terjadi pada kelompok perlakuan tampak disertai dengan kerusakan jaringan glandula lakrimalnya. Kerusakan jaringan ini disertai dengan infiltrasi sebulan sel radang di jaringan glandula lakrimal.

Pada penelitian ini terdapat 3 tikus pada kelompok kontrol (K-9, K -11, dan K-14) yang mempunyai sebulan sel radang pada glandula lakrimalnya. Dari hasil MDA didapatkan nilai yang cukup tinggi yaitu 4,06 nmol/ml, 4,43 nmol/ml dan 4,33 nmol/ml. Hal ini kemungkinan terjadi akibat proses inflamasi akibat stresor selain paparan asap rokok. Banyak sumber radikal bebas yang berasal dari endogen dan eksogen. Pada penelitian ini semua tikus sudah disamakan perlakuan untuk menghindari paparan beberapa radikal bebas eksogen, seperti dihindari dari paparan sinar UV, radiasi, polusi selain asap rokok. (Phaniendra A dkk., 2015).

Sumber radikal bebas eksogen lainnya dapat berasal dari latihan fisik yang berat, kondisi hipoksia dan hiperoksia. Kemungkinan pada 3 sampel ini sumber radikal bebas yang berperan pada kondisi inflamasi glandula lakrimal berasal dari stresor eksogen ini. Stresor eksogen akibat aktivitas yang berlebihan, keadaan hiperoksia dan hipoksia yang sulit dikontrol selama tikus mendapat perlakuan. Sementara kemungkinan paparan stresor eksogen lainnya, semua tikus percobaan sudah dilakukan penyeragaman jenis dan perlakuan penelitiannya pada kedua kelompok percobaan (Phaniendra A dkk., 2015; Lay le S dkk., 2014; Kawamura T dkk., 2018 ).

Secara histopatologi kondisi inflamasi glandula lakrimal pada kelompok kontrol dan perlakuan dapat kita bedakan berdasarkan penelitian oleh Higuchi dan Nagai. Pada penelitian ini tampak bahwa histopatologi glandula lakrimal yang mendapat paparan asap rokok disertai dengan kerusakan jaringan glandula lakrimalnya. Pada tikus yang tidak mendapatkan paparan asap rokok tampak sebulan sel radang di glandula lakrimalnya dengan struktur jaringan glandula lainnya masih sehat dan utuh (Nagai K dkk., 2005).

Penelitian oleh Zochri dkk (2006) yang melakukan injeksi interleukin 1 dosis tunggal pada glandula lakrimal tikus untuk memicu inflamasi di glandula lakrimal akibat radikal bebas. Dari hasil penelitian ini didapatkan

glandula lakrimal mengalami inflamasi yang reversible dan memicu terjadinya destruksi epitel sel asinar yang berdampak pada penurunan produksi *aquos*. Gambaran histopatologi kerusakan sel asinar pada penelitian ini menyerupai hasil penelitian oleh Zochri. Meskipun pada penelitian oleh Zochri didapatkan bahwa saat respon inflamasi mulai berkurang, maka sekresi glandula lakrimal dan produksi *aquos* akan kembali normal (Zoukhri Driss dkk., 2007).

Penelitian oleh Nagai dkk menyimpulkan bahwa kerusakan jaringan paru pada pasien COPD akibat paparan asap rokok akan terus berlanjut meskipun pasien sudah berhenti merokok. Selain itu menurut Nagai dkk pada jaringan paru ini tidak tampak adanya ke arah perbaikan hingga 12 bulan setelah pasien berhenti merokok. Merujuk pada penelitian Nagai dkk, kemungkinan pada penelitian ini juga terjadi inflamasi glandula lakrimal yang terus berlangsung meskipun tikus sudah tidak terpapar lagi dengan asap rokok (Nagai K dkk., 2005).

Penelitian oleh Dogru murat dkk (2007) didapatkan bahwa inflamasi yang kronis seperti pada sindroma Sjorgen dapat menyebabkan terjadinya apoptosis sel asinar. Pada tikus coba penelitian Dogru murat, tampak bahwa dampak dari inflamasi kronis ini yaitu berupa pembesaran glandula lakrimal untuk mengkompensasi produksi *aquos*. Penelitian ini hanya menilai kondisi histopatologi glandula lakrimal setelah mendapatkan paparan asap rokok selama 21 hari dan tampak respon inflamasi akut di glandula lakrimal tikus. Kemungkinan jika paparan dilakukan dalam jangka waktu yang lebih lama, dapat memicu terjadinya apoptosis sel apitel dan asinar akibat inflamasi yang kronis ( Dogru Murat dkk., 2017).

Pada penelitian ini untuk membuktikan bahwa inflamasi pada glandula lakrimal terjadi akibat stress oksidatif, maka dilakukan pemeriksaan MDA. MDA merupakan indikator lipid peroksidasi yang digunakan sebagai biomarker stres oksidatif pada jaringan. Lipid peroksidasi terbentuk akibat terjadinya kerusakan jaringan. Dari hasil penelitian didapatkan peningkatan kadar rerata MDA pada kelompok tikus yang mendapatkan

paparan asap rokok dibandingkan pada kelompok tikus kontrol. Berdasarkan analisa statistik nilai perbandingan MDA ini didapatkan signifikan dengan  $p < 0,05$  (Singh Z dkk., 2014).

Hingga saat ini belum ada penelitian yang menilai langsung kadar MDA glandula lakrimal akibat pemaparan asap rokok pada tikus. Namun telah banyak penelitian yang menghitung kadar MDA dalam serum dan organ-organ vital seperti otak, paru, jantung, hati, ginjal pada perokok dan bukan perokok, baik pada manusia maupun hewan coba tikus.

Penelitian Mansour dkk (2013) yang membandingkan kadar MDA serum tikus yang terpapar dan tidak terpapar asap rokok. Dari penelitian Mansour dkk didapatkan bahwa kadar MDA serum tikus yang terpapar asap rokok lebih tinggi dan bermakna signifikan ( $p < 0,05$ ) dibanding kelompok kontrol. Penelitian oleh Nagaraj dkk (2014) juga melakukan penelitian pada manusia dengan membandingkan kadar MDA serum perokok dan bukan perokok. Pada penelitian Nagaraj juga didapatkan bahwa dalam serum perokok kadar MDA nya juga lebih tinggi dibanding yang bukan perokok, dan bermakna secara statistik ( $p \leq 0,01$ ) (Mansour Nabel ahmad dkk., 2013; Nagaraj dkk., 2014).

Penelitian oleh Ahmed Donler dkk (2018) yang melakukan penelitian pada tikus yang diberikan paparan asap rokok, lalu dinilai kadar MDA pada jaringan hati, jantung, ginjal, testis, limpa, otak dan paru-paru. Dari penelitian Donler didapatkan bahwa kadar MDA pada organ-organ tikus yang mendapatkan paparan asap rokok juga ditemukan lebih tinggi dibanding kelompok tanpa paparan asap rokok ( $p < 0,05$ ) (Ahmet Donler dkk., 2018).

Pada penelitian ini didapatkan bahwa inflamasi pada glandula lakrimal terdapat pada semua tikus yang mendapat perlakuan pemaparan asap rokok dan 3 glandula lakrimal pada tikus kontrol dengan kadar MDA yang tinggi. Hal ini membuktikan hipotesa bahwa inflamasi yang terjadi di glandula lakrimal terjadi akibat proses stres oksidatif yang dipicu oleh radikal bebas baik eksogen maupun endogen. Dari penelitian Higuchi dkk, Mansour dkk, Nagaraj dkk dan Donler dkk juga terlihat bahwa paparan asap rokok yang dihirup akan masuk ke dalam aliran darah hingga mencapai

semua organ. Penelitian-penelitian di atas dapat menunjang hipotesa dan mendukung hasil penelitian ini bahwa, inhalasi asap rokok oleh tikus yang mendapat paparan asap rokok mencapai salah satu organ targetnya yaitu glandula lakrimal. Hal ini memicu inflamasi di glandula lakrimal (terdapat sebaran sel radang di sekitar asinar) dan menyebabkan kerusakan sel epitel dan asinar. Inflamasi dan kerusakan sel ini berdampak pada terganggunya fungsi sel asinar dalam memproduksi *aquos*. (Mansour Nabel ahmad dkk., 2013; Nagaraj dkk., 2014; Ahmet Donler dkk., 2018).

### SIMPULAN

Rata-rata kadar MDA glandula lakrimal tikus yang terpapar asap rokok lebih tinggi dari pada tikus yang tidak terpapar asap rokok. Glandula lakrimal tikus yang terpapar asap rokok mempunyai gambaran histopatologi abnormal yang disertai dengan kerusakan struktur jaringan. Pada glandula lakrimal tikus yang tidak terpapar asap rokok terdapat gambaran histopatologi yang normal, namun sebagian abnormal tetapi tanpa kerusakan struktur jaringan. Pada glandula lakrimal tikus yang terpapar asap rokok, peningkatan kadar MDA selalu diikuti dengan kelainan pada histopatologi.

### UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang dan Rumah Sakit Dr. M. Djamil Padang serta semua pihak yang telah membantu.

### DAFTAR PUSTAKA

World Health Organization. (2020). Global Health Observatory data. Diunduh dari <https://www.who.int/gho/tobacco/use/en/>.

Center TCS. (2014). Fakta Tembakau dan Permasalahannya di Indonesia. Jakarta: TCSC AIKMI.

Data Leads. (2017). Asia's smoking addiction. New Delhi: Asia News Network.

Risikesdas. (2013). Riset Kesehatan Dasar. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.

Risikesdas. (2018). Riset Kesehatan Dasar. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.

Fitria, Triandhini R, Mangimbulude JC, Karwur FF. (2013). Merokok dan Oksidasi DNA. *Sains Medika*.5(2):113-20.

Widayati E. (2000). Oksidasi Biologi, Radikal bebas, dan antioxidant. *Bagian Kimia-Biokimia Unissula Semarang*. 1-7.

Yoshikawa T, Naito Y. (2000). What is Oxidative Stress ? *Journal of Japan Medical Association*. Japan. Vol.124:1549-1553.

Butnariu M, Samfira I. (2012). Free Radicals and Oxidative Stress. *Journal of Bioequivalence and Bioavailability*. Romania: 4(3):1-3.

Wakamatsu HT, Dogru M. (2008). Tearful Relations: Oxidative Stress, Inflammation and Eye Diseases. *Arg Bras Ophthalmology*. Japan: 71(6):72-9.

Yamaguchi T. (2018). Inflammatory Response in Dry Eye. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. Tokyo: Vol 59: DES192-197.

Lemp AM. (2007). The Definition and Classification of Dry Eye Disease : Report of The Definition Subcommittee of the International Dry Eye Work Shop. *DEWS Definition and Classification*. 5(2):75-92.

Contor LB, Rapuano CJ, Cioffi GA. (2014-2015). Structure and Function of the External Eye and Cornea. In : *External disease and Cornea*. San Fransisco : American Academy of Ophthalmology .5-7

Lee AJ, Saw SM. (2019). Prevalence and Risk Factors Associated with Dry Eye Symptoms : a population based study in Indonesia. *bjophthalmol*. Singapore: 86:1347-1351.

Zoukhri D. (2006). Effect of Inflammation on Lacrimal Gland Function. Elsevier. USA: 885-898.

Higuchi A, Ito K. (2011). Corneal Damage and Lacrimal Gland Dysfunction in a Smoking Rat Model. Elsevier. Japan: 2210-2216.

Uchino Y, Kawakita T. (2012). Oxidative Stress

- Induced Inflammation Initiates Functional Decline of Tear Production. Germany: Vol 7. issue 10. e45085.pp 1-8.
- Obata H. (2006). Anatomy and Histopathology of the Human Lacrimal Gland. Lippincott Williams and Wilkins. Japan: Vol 25, number . S82-S89.
- Nagai K, Betsuyaku T, Kondo T, dkk. (2005). Long term smoking with age builds up excessive oxidative stress in bronchoalveolar lavage fluid In thoraxjnl. Hokkaido University. Japan: pp496-502.
- Donohue JF. (2006). Ageing, smoking and oxidative stress. University of North Carolina. USA: pp 461-462
- Phaniendra A, Jestadi D. (2015). Free Radicals: Properties, Source, Targets, and Their Implication in Various Diseases. India: 30(1):11-26.
- Lay le S, Simard Gilles, Martinez MC, dkk. (2014). Oxidative stress and metabolic pathologies : from an adipocentric point of view. Handawi Publishing Corporation. France: pp3-13.
- Kawamura T, Muraoka I. (2014). Exercise-induced oxidative stress and the effects of antioxidant intake from a physiological viewpoint. Faculty of sport science. Japan. 2018: pp1-19 of Ophthalmology. India: pp. 1096 – 1098.
- Zoukhri Driss. Elizabet Macari. Claire L Kublin. (2007). A singel injection of interleukin-1 induces reversible aqueous-tear deficiency, lacrimal gland inflamation, and acinar and ductal cel proliferation. NIH public access. Boston: pp 1-17.
- Dogru Murat. Takashi Kojima. Cem Simsek. (2017). Potential role of oxidative stress in ocular surface inflammation and dry eye disease. Investigative ophthalmology and visual science. Japan: Pp 1-6.
- Singh Z, Karthigesu IP, Singh P, Kaur R. (2014). Use of Malondialdehyde as a Biomarker for Assessing Oxidative Stress in Different Disease Pathologies: a Review. Iranian Journal Public Health: 43(3):7-16.
- Mansour Nabel ahmad. Aulani. Joni Kusnadi. (2013). Garciniamangostana linn. Paricarp extract reduced Melondialdehyde (MDA) level in cigarette smoke exposed rats. International Refereed Journal of Engineering and Science. Malang: Pp1-5.
- Nagaraj. Satish Kumar D. Prashant. (2014). Study of serum melondialdehyde and vitamin c in smokers. Journal of scientific and innovative research. India: Pp. 1-3.
- Ahmet Donler. Turan Hamdiye. Balahoroglu.( 2018). Oxidative and immunohistochemical change in various tissues of rats exposed to cigarette smoking. Turkey: pp.1-9.