

Mekanisme Rokok dalam Meningkatkan Risiko Penyakit Alzheimer

Hasril Mulya Budiman¹, Khairun Nisa Berawi², Eka Cania Bustomi³

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Ilmu Kedokteran Komunitas, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

Abstrak

Penyakit alzheimer dapat timbul di semua golongan usia, tetapi sebesar 96% kasus terjadi pada usia di atas 40 tahun. Pada tahun 2015, Diperkirakan 46,78 juta orang menderita demensia di dunia dan akan meningkat menjadi 131,45 juta penderita pada tahun 2050. Alzheimer merupakan penyakit di mana sel-sel saraf di otak mati dan menyebabkan sinyal-sinyal saraf di otak sulit untuk di transmisikan secara baik. Merokok berhubungan dengan onset yang lebih awal untuk terjadinya penyakit alzheimer. Sepertiga penduduk dunia terutama orang yang sudah dewasa adalah perokok. Merokok menyebabkan stress oksidatif dengan cara meningkatkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan *Reactive Nitrogen Species* (RNS), pada otak juga dapat menginisiasi terjadinya proses patofisiologi penyakit alzheimer. Stress oksidatif terkait merokok secara langsung menyebabkan jalur *amyloidogenic* yang terlibat dalam produksi A β oligomer dan agregasi fibrilar ekstraseluler. Efek Hipoperfusi serebral pada disfungsi endotel dan disfungsi nitrogenic nerve akan menyebabkan produksi A β dan akan menghambat vasodilatasi serebral yang nantinya akan mengakibatkan penurunan aliran darah melalui *endothelial Nitric Oxide Synthase* (eNOS) dan *neural Nitric Oxide Synthase* (nNOS)-*derived Nitric Oxide* (NO). Paparan nikotin secara kronis dapat menginduksi hipoperfusi serebral melalui degradasi NO dengan cara meningkatkan stress oksidatif. Gangguan suplai darah ke otak yang disebabkan oleh disfungsi vascular otak akibat stress oksidatif ini bermanifestasi gangguan klinis utama untuk terjadinya penyakit alzheimer. Faktor utama yang menyebabkan hipoperfusi otak adalah ketidak mampuan NO untuk bekerja dengan baik. Merokok dapat meningkatkan risiko untuk kejadian penyakit alzheimer.

Kata kunci: Alzheimer, Merokok, Stress Oksidatif

Smoking Mechanism in Increasing Risk of Alzheimer's Disease

Abstract

Alzheimer disease can occur in all age groups, but 96% of cases occur in the age above 40 years. In 2015, the estimated 46.78 million people suffer from dementia in the world and will increase to 131.45 million in year 2050. Alzheimer is a disease which nerve cells in the brain die and cause nerve signals in the brain is difficult for transmitted properly. Smoking is associated with early onset Alzheimer's disease. A third of the world's population, especially those who adult are smokers. Smoking causes oxidative stress by increasing *Reactive Oxygen Species* (ROS) and *Reactive Nitrogen Species* (RNS), the brain can also initiate the process of the pathophysiology of Alzheimer's disease. Smoking-related oxidative stress directly causes the amyloidogenic pathway involved in the production A β Oligomeric and extracellular fibrillar aggregation. Cerebral hypoperfusion effect on endothelial dysfunction and nitrogenic nerve dysfunction will lead to the production of A β and will inhibit cerebral vasodilation which will lead to a reduction of blood flow through endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) and *neural Nitric Oxide Synthase* nNOS-derived NO. Chronic nicotine exposure can induce cerebral hypoperfusion through the degradation of NO by increasing oxidative stress. Disruption of blood supply to the brain that caused by brain vascular dysfunction due to oxidative stress is a major clinical disorders manifest to the occurrence of alzheimer's disease. The main factors that lead to hypoperfusion of the brain is the inability of Nitric Oxide (NO) to work well. Smoking can increase the risk for of alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer, Oxidative Stress, Smoking

Korespondensi: Hasril Mulya Budiman, Alamat Jl Raden Gunawan II Gang Melati II Nomor 23 Rajabasa, Bandar Lampung, HP 082185201783, e-mail hasrilmbudiman@gmail.com

Pendahuluan

Menurut *World Alzheimer Report 2015*, pada tahun 2015 diperkirakan terdapat 46,78 juta orang yang menderita demensia di dunia dan diperkirakan akan meningkat menjadi 131,45 juta penderita pada tahun 2050¹ Dari semua penderita demensia di dunia, 60-70% diantaranya menderita penyakit alzheimer.² Prevalensi demensia di Indonesia pada tahun

2015 diperkirakan sekitar 556.000 penderita dan diperkirakan akan meningkat menjadi 2,3 juta penderita pada tahun 2030.³ Prevalensi demensia tipe alzheimer prevalensinya terus meningkat seiring bertambahnya usia. Untuk laki-laki yang berusia 65 tahun prevalensinya 0,6%, sedangkan perempuan 0,8%. Pada usia 90 tahun, didapatkan prevalensi sebesar 21%.

Pada usia 85 tahun prevalensinya menjadi 11% pada laki-laki dan 14% pada perempuan.⁴

Alzheimer merupakan penyakit di mana sel-sel saraf di otak mati dan menyebabkan sinyal-sinyal otak sulit untuk di transmisikan secara baik. Penyakit alzheimer dapat timbul di semua golongan usia, tetapi sebesar 96% kasus terjadi pada usia di atas 40 tahun. Penyakit alzheimer merupakan penyakit neurodegeneratif yang secara epidemiologis dibagi menjadi 2 kelompok penderita yaitu penderita dengan usia kurang dari 58 tahun yang disebut *early onset* dan penderita dengan usia lebih dari 58 tahun yang disebut *Late onset*. Penyakit alzheimer merupakan jenis demensia yang paling umum terjadi. Demensia merupakan sindrom penurunan fungsi intelektual dibandingkan sebelumnya yang cukup berat dan menyebabkan terganggunya aktivitas sosial dan profesional yang tercermin dalam kehidupan sehari-hari, biasanya akan ditemukan perubahan perilaku yang tidak disebabkan oleh derilium atau gangguan psikiatri mayor. Penegakkan diagnosis penyakit alzheimer dilakukan berdasarkan anamnesis gejala klinis, pemeriksaan neurologis, dan pemeriksaan penunjang.⁴ Diagnosis akhir penyakit alzheimer ditegakkan dari pemeriksaan neuropatologi otak dan dalam lingkungan klinis biasanya didiagnosis setelah penyebab demensia lain telah disingkirkan dari diagnosis banding.³

Merokok menyebabkan stress oksidatif dengan cara meningkatkan ROS dan RNS, pada otak juga dapat menginisiasi terjadinya proses patofisiologi penyakit alzheimer. Asap rokok memiliki kurang lebih 5000 substansi kimia yang mengandung sejumlah besar cytotoxic dan komponen karsinogenik termasuk nikotin.⁵ Kadar nikotin dalam rokok walupun telah teruji berbahaya dan menimbulkan efek kecanduan.⁶

Menurut *World Health Organization* (WHO), pada tahun 2016 di seluruh dunia terdapat 19,9% perokok dengan usia di 15 tahun ke atas.⁷ Setiap enam detik ada sebuah kematian yang disebabkan oleh rokok atau sekitar 500 juta orang tiap tahunnya.⁶ Merokok diperkirakan bertanggung jawab atas 574.000 (11%) kasus penyakit alzheimer di USA dan 4,7 Juta kasus di seluruh dunia.⁵ Berdasarkan data dari Survei Kesehatan Nasional (SIRKESNAS) tahun 2016, prevalensi merokok secara nasional sebesar 28,5%. Prevalensi merokok

berdasarkan jenis kelamin pada laki-laki 59% dan perempuan 1,6%.⁸ Oleh karena tingginya prevalensi perokok di dunia dan Indonesia, perlu diketahui mekanisme rokok untuk menimbulkan alzheimer.

Merokok berhubungan dengan onset yang lebih awal untuk penyakit alzheimer. Berdasarkan berbagai sumber data dari international cohort studies yang tidak terafiliasi oleh industry tembakau, mengindikasikan merokok selama masa hidup seseorang akan meningkatkan setidaknya risiko sebanyak 1,7 kali (70%) untuk terjadinya penyakit alzheimer.⁵ Menurut saito et al (2017), terdapat hubungan antara merokok dan perkembangan penyakit alzheimer yang ditunjukkan dengan peningkatan risiko relatif.⁹ Gangguan suplai darah ke otak merupakan gangguan klinis utama untuk terjadinya penyakit alzheimer.¹⁰

Isi

Penyakit alzheimer merupakan perubahan irreversibel berupa kelainan otak yang secara perlahan akan menghambat ingatan dan kemampuan berpikir, bahkan untuk melakukan kegiatan-kegiatan sederhana.¹¹ Penyakit alzheimer adalah penyebab tersering demensia pada populasi lanjut usia.¹²

Manifestasi penyakit alzheimer biasanya adalah demensia. Demensia adalah suatu sindrom penyakit atau gangguan pada otak yang bersifat kronik dan progresif, dimana terdapat gangguan pada fungsi luhur kortikal yang multipel seperti daya ingat, daya orientasi, daya tangkap, berhitung kemampuan belajar, berbahasa, dan daya nilai. Gejala demensia tersebut dapat sangat memengaruhi kegiatan harian penderita seperti mandi, berpakaian, makan, merawat kebersihan diri, perilaku sosial, buang air besar, dan buang air kecil.¹³ Awalnya penyakit alzheimer dapat bermanifestasi gangguan fungsi intelektual dan perubahan mood serta perilaku yang onsetnya tersembunyi. Selanjutnya gejala berkembang menjadi disorientasi, hilang ingatan, dan afasia yang merupakan penanda dari disfungsi otak korteks berat. Dalam kurang lebih 5 sampai 10 tahun mendatang, pasien bisa mengalami disabilitas, bisu, dan imobilitas.¹²

Etiologi dari penyakit alzheimer belum diketahui secara pasti. Terdapat beberapa alternatif penyebab yang telah dihipotesa,

antara lain intoksikasi logam, gangguan fungsi imunitas, infeksi virus, populasi udara/industri, trauma, neurotransmitter, defisit formasi sel-sel filamen, dan predisposisi hereditas (APP, PSEN1, dan PSEN2). Dasar dari kelainan penyakit alzheimer terdapat pada degenerasi neural, kematian daerah spesifik jaringan otak yang mengakibatkan gangguan yang berkembang secara progresif.¹

Pedoman diagnostik demensia alzheimer berdasarkan PPDGJ-III dan DSM-5 adalah sebagai berikut:

1. Adanya penurunan kemampuan daya ingat dan daya pikir, yang sampai mengganggu kegiatan harian seseorang seperti: mandi, berpakaian, makan, kebersihan diri, buang air besar dan kecil.
2. Tidak ada gangguan kesadaran
3. Gejala dan disabilitas sudah nyata untuk paling sedikit 6 bulan.
4. Onset bertahap dengan deteriorasi lambat. Biasanya onset sulit ditentukan waktu persisnya.
5. Tidak adanya bukti klinis atau temuan dari pemeriksaan khusus yang menyatakan bahwa kondisi mental itu dapat disebabkan oleh penyakit otak atau sistemik lain yang dapat menimbulkan demensia.
6. Tidak adanya serangan apoplektik mendadak atau gejala neurologik kerusakan otak fokal seperti hemiparesis, hilangnya daya sensorik, defek lapangan pandang mata, dan inkoordinasi yang terjadi dalam masa dini dari gangguan itu.¹³

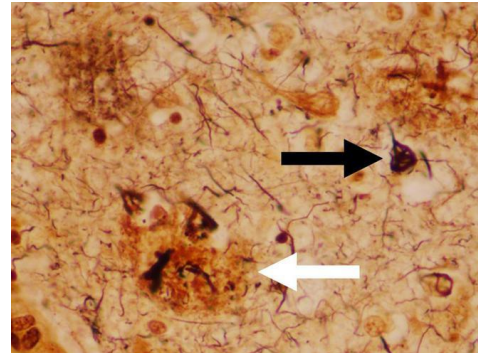
Terdapat beberapa sub tipe demensia alzheimer yang diidentifikasi berdasarkan pada pedoman klinik ICD-X antara lain sebagai berikut:

1. F00.0 Demensia pada Penyakit Alzheimer Onset Dini
2. F00.1 Demensia pada Penyakit Alzheimer Onset Lambat
3. F00.2 Demensia pada Penyakit Alzheimer, Tipe Tak Khas atau Tipe Campuran
4. F00.9 Demensia pada Penyakit Alzheimer yang Tidak Tergolongkan¹³

Demensia alzheimer ditandai dengan atrofi dan gliosis yang progresif. Keadaan ini pertama menyerang pada hippocampus dan lobus mesial temporal kemudian diikuti oleh korteks yang berhubungan (lobus frontal dan parietal), dan akhirnya akan menyerang korteks

motorik primer atau korteks sensoris (lobus oksipital).¹⁴

Terdapat 2 gambaran histopatologi yang khas dalam mendiagnosis demensia alzheimer. Pertama adalah terdapat agregasi ekstraseluler *neuritic plaque* (*senile plaque*) dan gambaran *neurofibrillary tangles*.¹⁵



Gambar 1. Gambaran Histopatologi Alzheimer, Panah hitam: Neurofibrillary Tangles; Panah putih: Neuritic Plaque¹⁴

Asap rokok memiliki kurang lebih 5000 substansi kimia yang mengandung sejumlah besar sitotoksik dan komponen karsinogenik.⁵ Nikotin jika digunakan sesuai kadar dalam bidang farmasi akan membantu menangani penyakit parkinson dan alzheimer. Kadar nikotin dalam rokok walupun hanya sekitar 1-1,3 mg telah teruji berbahaya dan menimbulkan efek kecanduan.⁶

Rokok adalah gulungan tembakau yang dibungkus.¹⁶ Rokok biasanya berbentuk silinder yang terbuat dari kertas berukuran panjang 70 hingga 120 mm dengan diameter kurang lebih 10 mm yang berisi daun tembakau yang sudah dicacah. Menurut Peraturan Pemerintah Republik Indonesia nomor 109 tahun 2012 tentang pengamanan bahan yang mengandung zat adiktif berupa produk tembakau bagi kesehatan, Rokok adalah salah satu Produk Tembakau yang dimaksudkan untuk dibakar dan dihisap dan/atau dihirup asapnya, termasuk rokok kretek, rokok putih, cerutu atau bentuk lainnya yang dihasilkan dari tanaman *nicotiana tabacum*, *nicotiana rustica*, dan spesies lainnya atau sintesisnya yang asapnya mengandung nikotin dan tar, dengan atau tanpa bahan tambahan.^{17, 16}

Menurut Tyas et al (2003) pada kombinasi dari kelompok perokok aktif dan mantan perokok, menemukan bahwa perokok yang merokok antara 27-41 bungkus per tahun (OR,

2.55; 95% CI, 1.22–5.58) dan 4-56 bungkus per tahun (OR, 2.92; 95% CI, 1.37–6.53) memiliki risiko yang lebih besar untuk terjadinya penyakit alzheimer dibandingkan mereka yang merokok <27 bungkus per tahun. Meskipun begitu, ditemukan juga bahwa perokok yang merokok >56 bungkus per tahun menunjukkan tidak ada peningkatan signifikan untuk terjadinya penyakit alzheimer (OR, 1.37; 95% CI, 0.53–3.44), yang kemungkinan disebabkan oleh bias dikarenakan tingkat survivor yang rendah. Hasil yang sama juga ditemukan oleh Juan et al (2004). Penelitian yang dilakukan oleh reitz et al menemukan perokok yang merokok >20 bungkus per tahun memiliki risiko yang meningkat secara signifikan untuk terjadinya penyakit alzheimer dibandingkan peroko aktif yang merokok <20 bungkus per tahun. Selain itu menurut Penelitian meta analisis yang dilakukan oleh Cataldo et al (2010) dari berbagai macam studi cohort melaporkan bahwa individu yang merokok pada usia pertengahan dan memiliki gen *APOE ε4* memiliki risiko yang lebih tinggi untuk terjadinya penyakit alzheimer (OR, 6.56; 95% CI, 1.80–23.94).⁵

Rokok memiliki efek terhadap neurokognitif dan neurobiologi. Hasil dari penelitian-penelitian ini mengindikasikan bahwa merokok memiliki efek yang merugikan pada neurobiologi dan fungsi otak pada mereka yang tidak punya riwayat klinis psikiatri dan kondisi biomedis, dengan riwayat gangguan neuropsikiatri, dan dengan riwayat trauma otak ringan. Kelainan neurobiologi yang ditemukan pada individu usia muda hingga usia pertengahan yaitu atrofi yang signifikan pada beberapa regio seperti hippocampus, cingulate posterior, dan precuneus. Selain itu ditemukan juga deficit metabolisme glukosa pada pasien Mild Cognitive Impairment dan atau pada masa awal penyakit alzheimer. Pemeriksaan CT scan pada orang lanjut usia menunjukkan bahwa perokok aktif memiliki tingkat atrofi otak global yang tinggi dibandingkan mereka yang tidak pernah merokok. Atrofi regional yang progresif pada otak dan penurunan neurokognitif pada orang tua yang merokok merupakan faktor risiko untuk terjadinya perubahan MCI menjadi penyakit alzheimer.⁵

Asap yang dihasilkan dari pembakaran rokok mengandung radikal bebas. Radikal bebas merupakan senyawa oksigen reaktif dengan elektron yang tidak berpasangan pada orbit

terluar. Senyawa ini akan berusaha untuk mencapai keadaan stabil dengan cara menarik electron lain sehingga terbentuk radikal baru. Reaksi ini berlangsung secara berantai. Radikal bebas nantinya akan merusak molekul yang elektronnya ditarik oleh sehingga akan menyebabkan kerusakan sel, gangguan fungsi sel, bahkan kematian sel. Radikal bebas dapat menyebabkan kerusakan sel hingga ke tingkat DNA.⁶ Asap rokok mengandung konsentrasi tinggi dari *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan *Reactive Nitrogen Species* (RNS) dengan masa hidup pendek maupun panjang serta berbagai macam agen oksidatif lainnya.⁵

Otak sangat rentan terhadap stress oksidatif yang diakibatkan oleh radikal bebas dan gen oksidatif lainnya dikarenakan tingkat metabolisme yang tinggi, kebutuhan energy yang tinggi, dan kerentanan membran fosfolipid ke peroksidase oleh radikal bebas. Merokok menyebabkan stress oksidatif dengan cara meningkatkan ROS dan RNS. Lobus frontal, medial dan lateral lobus temporal, dan hipokampus merupakan bagian yang rentan terhadap kerusakan sel akibat stress oksidatif. Stress oksidatif pada otak juga dapat menginisiasi terjadinya proses patofisiologi penyakit alzheimer daripada hanya sekedar terbentuknya *amyloid*- atau protein tau- secara fisiologis pada otak.⁵

Pada manusia, merokok sangat berkaitan dengan penurunan kadar glutathion (antioksidan dominan pada otak manusia) pada plasma/serum pada berbagai ras dan jenis kelamin. Merokok juga menunjukkan penurunan secara langsung produksi glutathion melalui perubahan pada jalur produksinya. Penurunan kadar glutathion dan antioksidan lainnya merupakan hasil dari peningkatan kebutuhannya untuk detoksifikasi dari tingginya kadar ROS dan RNS yang terjadi secara kronis. Kombinasi dari kondisi yang terjadi di atas menyebabkan otak dan organ lain dalam tubuh perokok mengalami stress oksidatif secara kronis. Selain itu stress oksidatif berhubungan dengan peningkatan pembelahan β -secretase dari *amyloid* precursor protein serta tau fosforilasi yang abnormal dan juga merupakan mekanisme fundamental untuk menginisiasi penyakit alzheimer.⁵

Stress oksidatif yang terkait dengan merokok dapat secara langsung menyebabkan jalur amyloidogenik yang terlibat dalam

produksi A β oligomer dan agregasi fibrillar ekstraseluler. Paparan asap rokok secara kronis pada keadaan hewan transgenik normal dan penyakit alzheimer berhubungan dengan peningkatan level sAPP β , A β deposition, dan neuritic plaque.⁵

CVD, penyakit cerebrovaskular, trauma otak sedang hingga berat, dan ras tertentu berhubungan dengan faktor risiko terjadinya penyakit alzheimer.⁵ Gangguan suplai darah ke otak yang disebabkan oleh disfungsi vascular otak merupakan gangguan klinis utama untuk terjadinya Penyakit alzheimer. Faktor utama yang menyebabkan hipoperfusi otak adalah ketidak mampuan *Nitric Oxide* (NO) untuk bekerja dengan baik. NO dihasilkan oleh endotel dan nitregic nerve pada otot polos dan berfungsi sebagai vasodilator. Menurunnya produksi dan aksi dari NO ini menyebabkan penurunan aliran darah ke otak dan juga menurunkan suplai glukosa ke otak. Keadaan tersebut kemungkinan dapat menyebabkan penurunan fungsi kognitif dan penyakit alzheimer. Penurunan aliran darah ke otak juga dapat menyebabkan peningkatan produksi *amyloid β* (A β) dan menurunkan pemberian dari intraneuronal A β , dengan demikian A β yang menumpuk dapat menghambat fungsi endothelial. Siklus tersebut dapat memperburuk kerusakan fungsi otak. Merokok telah diketahui dapat menurunkan aliran darah ke otak karena mengganggu fungsi endotel dan dapat mendegradasi NO dengan memproduksi oksigen radikal.¹⁰

Paparan nikotin secara kronis dapat menginduksi hipoperfusi serebral melalui degradasi NO dengan cara meningkatkan stress oksidatif. Pada paparan akut maupun kronis, nikotin dapat menyebabkan penurunan fungsi endotel dengan penurunan eNOS-derivate NO dan menurunkan bioavailabilitas NO yang kemungkinan disebabkan oleh stress oksidatif. Terdapat hubungan antara hipoksia serebral dan proses *amyloid precursor protein* (APP). Hipoperfusi otak akan menghasilkan kelainan neurodegenerative pada region-regio otak dan mengakibatkan pembentukan formasi A β plaques dan *neurofibrillary tangles*. Hipoksia secara cepat akan meningkatkan ekspresi hypoxia-inducible factor -1 α yang akan meningkatkan β -site APP cleaving enzyme 1 (BACE1) yang akan meningkatkan A β generation sebagai akibat dari pembelahan APP.¹⁰

Efek Hipoperfusi serebral pada endotel dan disfungsi nitregic nerve akan menyebabkan produksi A β dan akan menghambat vasodilatasi serebral yang akhirnya akan mengakibatkan penurunan aliran darah melalui eNOS dan nNOS-derived NO. Proses tersebut akan menciptakan siklus yang menyebabkan penurunan aliran darah serebral, meningkatkan produksi A β dan penurunan aksi dan produksi NO. Proses yang menyebabkan penurunan aliran darah serebral dan metabolisme glukosa akan memelopori disposisi A β yang berhubungan dengan penyakit alzheimer, dan akumulasi A β akan menuntun pada penurunan aliran darah serebral lebih lanjut lagi.¹⁰

Pada studi post mortem yang dilakukan pada perokok usia tua dengan kognitif normal maupun yang terdiagnosis terkonfirmasi penyakit alzheimer sangat berhubungan dengan tingginya *amyloid- β* dan atau tingginya tau fosforilasi. Gambaran neurobiologi yang abnormal pada paparan rokok kronis menindikasikan adanya mekanisme potensial yang menghubungkan merokok pada peningkatan risiko penyakit alzheimer yang signifikan telah dilaporkan pada studi epidemiologi skala besar. Peningkatan kadar level F₂-isoprostanes pada cairan biologis merupakan biomarker untuk stress oksidatif yang diinduksi radikal spesies dan telah digunakan untuk menilai kerusakan jaringan yang diinduksi stress oksidatif seperti pada penyakit neurodegenerative, atherosclerosis, penyakit paru, dan perokok kronis.¹⁸

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Durazzo et al (2016), perokok aktif dengan kognitif normal dan dengan gejala penyakit alzheimer menunjukkan peningkatan iPF_{2 α -III} dibandingkan mereka yang tidak pernah merokok.¹⁸ Pengurangan sekitar 10% dari jumlah perokok di USA dan dunia diperkirakan akan menurunkan prevalensi penyakit alzheimer sebanyak 51.000 dan 412.000. Menurut Tyas et al (2008) yang melakukan penelitian pada sampel yang diambil dari otopsi manusia dengan kelompok orang demensia lanjut usia dan non demensia yang merupakan perokok aktif dan mantan perokok, terdapat gambaran peningkatan yang signifikan neuritic plaque pada korteks serebral dan hipokampus pada

perokok dan mantan perokok dibandingkan mereka yang tidak pernah merokok, tetapi tidak ada perbedaan antara kedua kelompok dalam gambaran jumlah *neurofibrillary tangle* pada korteks dan hipokampus. Lebih lanjut lagi ditemukan bahwa risiko untuk terbentuknya neuropatologi yang menyebabkan penyakit alzheimer meningkat lebih dari dua kali lipat pada mereka yang perokok aktif (OR, 2.64; 95% CI, 0.54–12.88) dan mantan perokok (OR, 2.62; 95% CI, 0.80–11.57) dibandingkan mereka yang tidak merokok.⁵

Ott et al (1998) melaporkan bahwa risiko penyakit alzheimer meningkat secara signifikan pada perokok aktif yang merokok <20 bungkus per tahun (OR, 2.5; 95% CI, 1.1–5.5) dan mereka yang merokok >20 bungkus per tahun (OR, 3.0; 95% CI, 1.2–5.4). Hasil lain yang ditemukan yaitu terdapat peningkatan risiko pada mantan perokok yang merokok <20 bungkus per tahun (OR, 1.5; 95% CI, 1.0–2.5) dan >20 bungkus per tahun. Pada penelitian selanjutnya yang dilakukan oleh Cataldo et al (2010) menemukan hasil yang serupa bahwa perokok aktif dan mantan perokok selama hidupnya merupakan faktor risiko yang signifikan untuk terjadinya penyakit alzheimer.⁵

Ringkasan

Penyakit alzheimer merupakan suatu penyakit irreversible yang menyerang otak yang secara perlahan akan menurunkan fungsinya dan bermanifestasi sebagai demensia. Penyakit alzheimer memiliki dua gambaran histopatologis yang khas yaitu *neurofibrillary tangles* dan *neuritic plaque*. Etiologi dari penyakit ini belum diketahui secara pasti tetapi merokok dihubungkan dengan kejadian penyakit alzheimer.

Merokok dapat menyebabkan peningkatan kejadian penyakit alzheimer. Mekanisme rokok untuk menyebabkan alzheimer antara lain dengan cara peningkatan stress oksidatif dari ROS dan RNS yang terkandung dalam asap rokok dan akan meningkatkan A β oligomer dan agregasi fibrillar ekstraseluler. Stress oksidatif dari asap rokok juga dapat menurunkan jumlah aliran darah ke otak dengan menurunnya fungsi NO.

Simpulan

Merokok dapat meningkatkan risiko untuk kejadian penyakit alzheimer.

Daftar Pustaka

1. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia; an Analysis of Prevalence, Incidence, Cost and Trends. London: Alzheimer's Disease Internasional; 2015.
2. Dementia [internet]. World Health Organization; 2017 [disitasi tanggal 1 November 2018]. Tersedia dari: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.
3. Alzheimer's Disease Internasional. World Alzheimer Report 2016: Improving healthcare for people living with dementia; coverage, quality and cost now and in the future. London: Alzheimer's Disease Internasional; 2016.
4. Purnomo H, Dalhar M, Noersyahdu H, Rianawati SB, Rahayu M, Arisetijono E, et al. Buku ajar neurologi. Jakarta: Sagung Seto; 2017.
5. Durazzo TC, Mattson N, Weiner MW. Smoking and Increased Alzheimer's Disease Risk: A Review of Potential Mechanisms. Elsevier. 2014; 10(3):122-45.
6. Fitria, Triadhini RINKR, Mangibulude JC, Karwur FF. Merokok dan Oksidasi DNA. Sains Medika. 2013; 5(2):113-20.
7. World Health Organization. Global Health Observatory data repository. Age-Standardized Prevalence of Current Tobacco Smoking Among Persons Aged 15 Years and Older; 2016.
8. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Survei Indikator Kesehatan Nasional. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2016.
9. Saito EK, Diaz N, Chung J, McMurtray A. Smoking History and Alzheimer's Disease Risk in a Community-Based Clinic Population. Journal of Education and Health Promotion. 2017; 6: 24.
10. Toda, N., Okamura, T. Cigarette Smoking Impairs Nitric Oxide-Mediated Cerebral Blood Flow Increase: Implications for Alzheimer's Disease. Journal of Pharmacological Sciences. 2016; 131(4): 223-32.

11. INH, Alzheimer's Disease Fact Sheet [Internet]. USA: National Institute on Aging; 2016 [disitasi tanggal 1 November 2018]. Tersedia dari: <https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-disease-fact-sheet#diagnose>.
12. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Buku Ajar Patologi Robbins. Edisi ke-9. Singapore: Elsevier; 2013.
13. Maslim R. Buku Saku Diagnosis Gangguan Jiwa, Rujukan Ringkas dari PPDGJ-III dan DSM-5. 2013.
14. Montine TJ. Dementia Pathology [internet]. New York: Medscape; 2014 [diperbarui tanggal 29 Desember 2014; diakses tanggal 1 November 2018]. Tersedia dari: <https://emedicine.medscape.com/article/2003174-overview>.
15. Zhang YW, Thomson R, Zhang H. APP Processing in Alzheimer's Disease. Mol Brain. 2011; 4(3):1-13.
16. Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan, Kamus Besar Bahasa Indonesia [internet]; 2016 [disitasi tanggal 1 November 2018]. Tersedia dari: <https://kbbi.kemdikbud.go.id/entri/rokok>.
17. Presiden Republik Indonesia. Peraturan Pemerintah Republik Indonesia nomor 109 Tahun 2012 Tentang Pengamanan Bahan yang Mengandung Zat Adiktif Berupa Produk Tembakau Bagi Kesehatan; 2012.
18. Durazzo TC, Korecka M, Trojanowski JQ, Weiner MW, O'Hara R, Ashford JW, et al. Active Cigarette Smoking in Cognitively-Normal Elders and Probable Alzheimer's Disease is Associated with Elevated Cerebrospinal Fluid Oxidative Stress Biomarkers. Journal Alzheimer Disease. 2016; 54(1):99-107.