

Pengaruh Pemberian Dehydroepiandrosterone (DHEA) terhadap Aktivitas Peroksidasi Lipid dan Kadar Nitrit Oksida pada Aorta Tikus Wistar Jantan yang Terpapar Asap Rokok

The Effect of Dehydroepiandrosterone (DHEA) on Lipid Peroxidation Activity and Nitrite Oxide Concentration in The Aorta of Male Wistar Rats Due to Exposure of Cigarette Smoke

Nilia Ridhayani¹, Aryadi Arsyad^{2*}, Yulia Yusrini Djabir³

¹ Program Megister Ilmu Biomedik, Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin, Makassar, Sulawesi Selatan, Indonesia

² Jurusan Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Sulawesi Selatan, Indonesia

³ Jurusan Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, Makassar, Sulawesi Selatan, Indonesia

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian DHEA terhadap aktivitas peroksidasi lipid dan kadar nitrit oksida pada aorta tikus Wistar jantan yang terpapar asap rokok. Penelitian ini merupakan penelitian laboratorium dengan 21 tikus yang dibagi menjadi 3 kelompok perlakuan: kontrol negatif yang diberi paparan asap rokok selama 14 hari (KN-14), DHEA-1 (dosis 15 mg/KgBB + paparan asap rokok selama 14 hari), dan DHEA-2 (dosis 30 mg/KgBB + paparan asap rokok selama 14 hari). Pemaparan asap rokok dilakukan selama 25-45 menit sebanyak 4 batang/hari selama 14 hari. Pada hari ke-15 dilakukan pembedahan untuk pengambilan aorta yang kemudian di lakukan pemeriksaan kadar malondialdehida (MDA) sebagai biomarker peroksidasi lipid dan pemeriksaan kadar nitrit oksida (NO) dengan metode Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA). Hasil yang diperoleh menunjukkan terjadi peningkatan kadar MDA yang signifikan pada kelompok yang diberikan DHEA dosis 15 mg/KgBB terutama dosis 30 mg/KgBB ($p < 0,05$) dibandingkan dengan kelompok KN-14. Sementara itu, pemberian DHEA dosis 15 mg/KgBB dan 30 mg/kgBB tidak memberikan pengaruh yang signifikan ($p > 0,05$) pada kadar NO aorta bila dibandingkan dengan kelompok KN-14. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian DHEA dapat meningkatkan aktivitas peroksidasi lipid yang ditunjukkan dengan meningkatnya kadar MDA aorta yang signifikan, tanpa mempengaruhi kadar NO aorta tikus yang terpapar asap rokok selama 14 hari.

Kata Kunci: *Dehydroepiandrosterone*, MDA, NO, peroksidasi lipid, paparan asap rokok.

* Korespondensi:

email: aryadi.arsyad@med.unhas.ac.id

ABSTRACT

The research aimed to investigate the effect of dehydroepiandrosterone (DHEA) on lipid peroxidation activity and nitric oxide concentration in the aorta of male Wistar rats due to exposure to cigarette smoke. This study was a laboratory experiment using 21 rats that were divided into 3 groups: KN-14 (negative control that is given smoke exposure within 14 days), DHEA-1 (15 mg/kgBW + smoke exposure for 14 days), and DHEA-2 (30 mg/kgBW + smoke exposure for 14 days). The exposure was carried out in 25-45 minutes with 4 cigarettes/day within 14 days. Surgery was performed in the 15th days to remove the aorta to examine malondialdehyde (MDA) as a biomarker of lipid peroxidation and nitric oxide (NO) concentration using Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA). The results showed that a significant increase in MDA concentrations was found in the group administered with DHEA, particularly at a dose of 30 mg/kgBW ($p < 0.05$). Meanwhile, the administration of DHEA at doses of 15 and 30 mg/kgBW did not have a significant effect ($p > 0,05$) on aortic NO concentrations compared to the group KN-14. Therefore, it can be concluded that the administration of DHEA could increase lipid peroxidation activity, as indicated by a significant increase in aortic MDA concentrations, without affecting aortic NO concentrations in rats exposed to cigarette smoke for 14 days.

Keyword: Dehydroepiandrosterone (DHEA), MDA, NO, lipid peroxidation, exposure of cigarettes smoke.

PENDAHULUAN

Dehydroepiandrosterone (DHEA) beserta sulfate esternya (DHEAS) adalah hormon steroid sirkulasi yang paling melimpah dan sebagian besar disekresikan oleh zona reticularis korteks adrenal dan mampu melakukan banyak peran dalam tubuh manusia seperti pada tindakan-tindakan biologis (Tang et al., 2022).

Telah dilaporkan dalam banyak penelitian *in vitro* dan *in vivo* bahwa DHEA menimbulkan efek yang menguntungkan pada tingkat spesies oksigen reaktif (ROS), sistem pertahanan antioksidan dan kerusakan oksidatif dalam sel dimana sifat antioksidan DHEA ini dapat dihasilkan dari kemampuannya untuk mengkelat logam atau peningkatan aktivitas enzim antioksidan (Kiersztan et al., 2021).

ROS mampu mengoksidasi membran sel yang mengandung asam lemak tak jenuh ganda (PUFA) dalam proses yang dikenal sebagai peroksidasi lipid yang secara langsung menyebabkan kerusakan membran sel. Malondialdehida (MDA) adalah salah satu aldehida yang paling melimpah yang dihasilkan selama oksidasi lipid sekunder dan juga mungkin yang paling umum digunakan sebagai penanda oksidasi (Reitznerová et al., 2017).

DHEA dapat digunakan untuk mengaktifkan saluran kalium melalui aktivasi *guanylate cyclase* yang larut dan meningkatkan fungsi endotel melalui peningkatan sintesis nitrit oksida (NO) untuk pelebaran arteri dan memblokir vasokonstriksi yang diinduksi hipoksia. Melalui mekanisme yang dipicu oleh membran plasma, DHEA secara akut meningkatkan pelepasan NO dari sel-sel endotel vaskular yang utuh (El-Sakka, 2018).

DHEA juga digunakan sebagai suplemen tetapi penelitian pemberian suplementasi DHEA secara eksogen berkaitan dengan kardiovaskular belum banyak dilakukan dan atas dasar inilah pada penelitian ini peneliti akan mengeksplorasi efek pemberian

dehydroepiandrosterone (DHEA) pada aktivitas peroksidasi lipid dan kadar nitrit oksida pada aorta tikus wistar jantan yang terpapar asap rokok.

METODE PENELITIAN

1. Hewan

Penelitian ini dilakukan pada 28 ekor tikus wistar jantan yang di ambil dari *Gold Mice Farm* (Maros) dengan berat sekitar 180 – 300 gram kemudian ditempatkan di kandang terpisah dan diberikan pakan standar serta air minum, serta lingkungan kandang yang diberikan cahaya 12 jam/hari. Semua prosedur yang diterapkan pada hewan telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) FKUH – RSPTN UH – RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan telah mendapatkan rekomendasi persetujuan etik dengan Nomor: 826/UN4.6.4.5.31/PP36/2021.

untuk Etika Eksperimen pada Hewan

2. Alat dan bahan

Dehydroepiandrosterone bubuk (Avanti), rokok kretek dengan kandungan nikotin sebanyak 2.3 mg dan tar sebanyak 39 mg, CMC 0.5%, smoke chamber, smoke pump, Rat MDA Assay kit (BT-Lab, China), Rat NO Assay kit (BT-Lab, China).

3. Desain Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorik yang menggunakan desain penelitian *Post-Test Control Design Group*, dimana setelah adaptasi selama 7 hari sampel dikelompokkan kedalam 4 kelompok secara acak dengan jumlah yang sama ($n = 7$) pada setiap kelompoknya. Kelompok pilot study yaitu kelompok KN-14 (diberikan paparan asap rokok selama 14 hari) dan KN-30 (diberikan paparan asap rokok selama 30 hari) di bentuk untuk melihat pengaruh asap rokok saja sedangkan pada kelompok perlakuan yaitu: (1) Kelompok KN-14 (kontrol negatif yang diberi paparan asap rokok selama 14 hari); (2) Kelompok DHEA-1 (diberikan DHEA dengan dosis 15 mg/KgBB + paparan asap rokok selama 14 hari); (3) Kelompok DHEA-2 (diberikan DHEA dengan dosis 30 mg/KgBB + paparan asap rokok selama 14 hari).

Pembuatan suspensi DHEA dibuat dalam dua dosis yang berbeda sesuai dengan perhitungan konversi, yaitu dosis pertama 0.030 g dan dosis kedua yaitu 0.060 g yang keduanya didispersikan dengan larutan koloidal CMC 0.5% sebanyak 20 mL. Untuk pemberian paparan asap rokok dilakukan dalam *smoke chamber* dengan menggunakan *smoke pump*, rokok yang digunakan yaitu rokok kretek dengan kandungan nikotin sebanyak 2.3 mg dan tar sebanyak 39 mg. Paparan asap rokok dilakukan setiap hari selama 25-40 hari sebanyak 4 batang/hari.

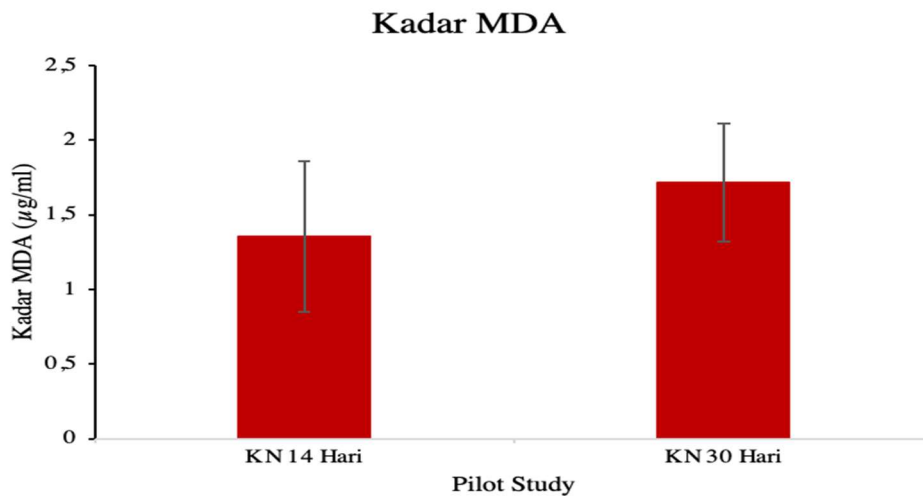
Untuk pengambilan aorta dilakukan dengan pembedahan, kemudian aorta dibekukan menggunakan nitrogen cair dan dilakukan pemeriksaan kadar MDA dan NO di Laboratorium Penelitian Rumah Sakit UNHAS menggunakan metode ELISA secara duplo.

4. Analisis Data

Data dinyatakan sebagai mean \pm SD. Uji yang dilakukan berupa uji *One-Way ANOVA* (*Analysis of Variance*) dan dilanjutkan uji *Post Hoc Tukey* menggunakan *Statistical Product of Social Science* (SPSS) versi 25.0. Nilai $P < 0,05$ dianggap signifikan secara statistic.

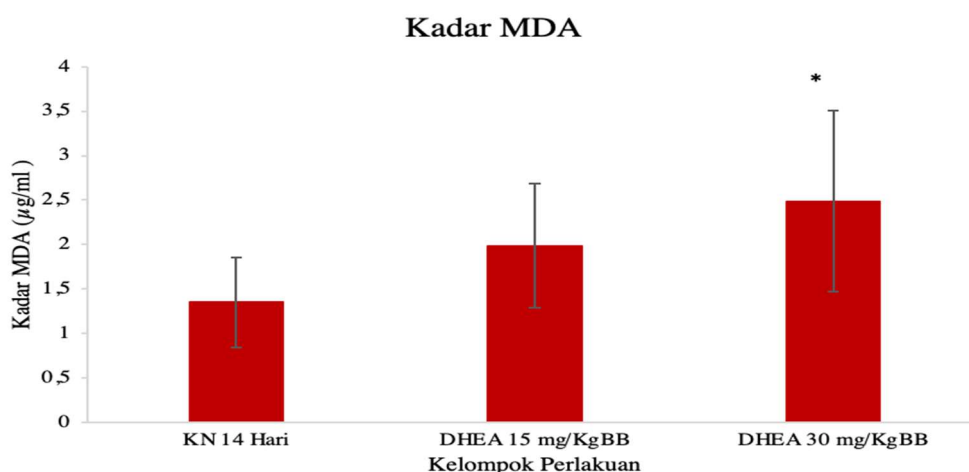
HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Hasil



Gambar 1. Diagram rata-rata kadar MDA aorta pada kelompok kontrol negatif setelah pemberian asap rokok selama 14 dan 30 hari

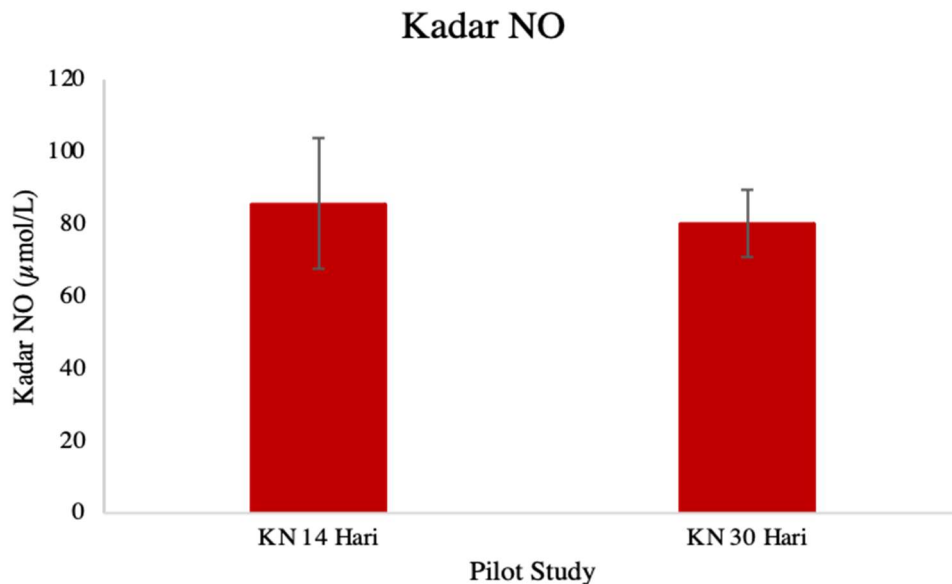
Berdasarkan gambar 1 rata-rata nilai kadar MDA aorta pada kelompok kontrol negatif 30 hari lebih tinggi yaitu $1,71 \pm 0,39 \mu\text{g/ml}$ dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif 14 hari yaitu $1,35 \pm 0,50 \mu\text{g/ml}$ yang berarti bahwa terjadi kenaikan kadar MDA tetapi tidak memberikan pengaruh yang signifikan berdasarkan hasil uji analisis statistik menggunakan uji *Independent T Test* ($p > 0.05$) sehingga pemberian asap rokok selama 14 hari dan 30 hari tidak berpengaruh nyata terhadap kadar MDA aorta tikus jantan. Sehingga untuk uji pengaruh pemberian DHEA dilakukan dengan menggunakan paparan asap rokok selama 14 hari.



Gambar 2. Diagram rata-rata kadar MDA aorta setelah pemberian DHEA dosis 15 mg/KgBB dan 30 mg/KgBB selama 14 hari. (*) menunjukkan perberbedaan signifikan dengan kelompok KN-14.

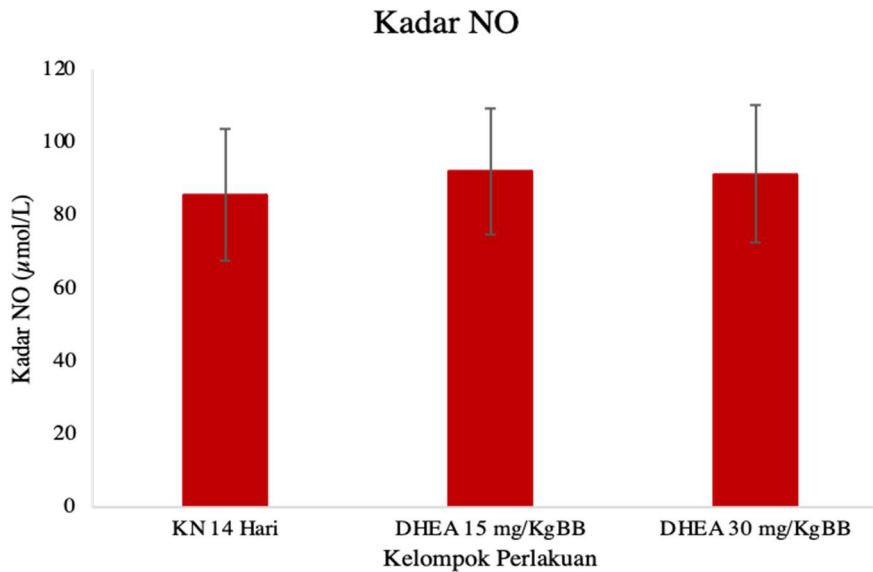
Berdasarkan gambar 2. rata-rata nilai kadar MDA aorta tertinggi ditunjukkan pada kelompok DHEA dosis 30 mg/KgBB sebesar $2.48 \pm 1.02 \mu\text{g/ml}$. Selanjutnya untuk DHEA dosis 15 mg/kgBB memiliki rata-rata nilai kada MDA aorta yang tidak jauh berbeda dengan DHEA dosis 30 mg/kgBB yaitu $1.98 \pm 0.69 \mu\text{g/ml}$. Adapun rata-rata nilai kadar MDA aorta terendah ditunjukkan pada kelompok kontrol negatif 14 hari sebesar $1.35 \pm 0.50 \mu\text{g/ml}$. Berdasarkan hasil analisis statistik dengan menggunakan uji *Analysis of Varians* (ANOVA) dengan *Post Hoc Tukey* menunjukkan perbedaan yang signifikan dengan kelompok DHEA dosis 30 mg/KgBB dengan nilai $p=0,013$ ($p<0.05$), Adapun kelompok DHEA dengan dosis 15 mg/KgBB tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan terhadap kadar MDA aorta pada kelompok kontrol negatif 14 hari ($p>0.05$).

Untuk melihat pengaruh pemberian asap rokok dan DHEA terhadap kadar NO, data akan dianalisis menggunakan *Independent T Test* dan *Analysis of Varians* (ANOVA) karena data berdistribusi normal dan homogen.



Gambar 3. Diagram rata-rata kadar NO aorta pada kelompok kontrol negatif setelah pemberian asap rokok selama 14 dan 30 hari

Pada gambar 3. menunjukkan bahwa rata-rata kadar NO aorta pada kelompok kontrol negatif 14 hari lebih tinggi yaitu $85,73 \pm 18,14 \mu\text{mol/L}$ dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif 30 hari yaitu $80,26 \pm 9,24 \mu\text{mol/L}$. Berdasarkan analisis statistik dengan uji *Independent T Test* menunjukkan bahwa nilai $p=0.455$ ($p>0.05$) yang berarti tidak adanya perbedaan yang signifikan antara pemberian asap rokok 14 hari dan 30 hari pada kelompok kontrol negatif terhadap kadar NO aorta.



Gambar 4. Diagram rata-rata kadar NO aorta setelah pemberian DHEA dosis 15 mg/KgBB dan 30 mg/KgBB selama 14 hari

Berdasarkan gambar 4. rata-rata nilai kadar NO aorta tertinggi ditunjukkan pada kelompok DHEA dosis 30 mg/KgBB sebesar $91,44 \pm 18,96 \mu\text{mol/L}$. Selanjutnya untuk DHEA dosis 15 mg/kgBB memiliki rata-rata nilai kadar NO aorta yang tidak jauh berbeda dengan DHEA dosis 30 mg/kgBB yaitu $92,08 \pm 17,33 \mu\text{mol/L}$. Adapun rata-rata nilai kadar NO aorta terendah ditunjukkan pada kelompok kontrol negatif 14 hari sebesar $85,73 \pm 18,14 \mu\text{mol/L}$. Berdasarkan hasil analisis statistik dengan menggunakan uji *Analysis of Varians* (ANOVA) dengan uji *Post-Hoc Tukey*, tidak di temukan perbedaan kadar NO yang signifikan pada tiap kelompok ($p > 0.05$).

2. Pembahasan

Asap rokok mengandung sejumlah besar oksidan yang memiliki efek buruk pada jaringan melalui kerusakan oksidatif (de Carlos et al., 2014). Berdasarkan penelitian Joshi et al. (2020), menjelaskan bahwa durasi merokok secara signifikan mempengaruhi oksidan-oksidan pada subjek merokok dimana asap rokok kaya akan ROS dan RNS yang dapat menyebabkan produksi radikal bebas dan meningkatkan stres oksidatif melalui pembentukan ROS yang pada akhirnya dapat menyebabkan peroksidasi lipid dan disfungsi sel endotel. Asap rokok juga kaya akan molekul karsinogenik, mutagenik, radikal bebas, dan logam berat, yang menghasilkan ROS dan spesies nitrogen reaktif (RNS) yang mudah bereaksi dengan biomolekul, menyebabkan cedera DNA dan peroksidasi lipid dalam jaringan serta merokok dapat mengkonversi asam lemak tak jenuh ganda menjadi hidroperoksida, endoperoksida, aldehida (misalnya, MDA) dan alkana (misalnya, etana dan pentana) (Boehm et al., 2020).

Pada penelitian ini dilakukan *pilot study* untuk melihat apakah paparan asap rokok selama 14 hari dan 30 hari dapat meningkatkan MDA aorta tikus. Pada hasil analisis *pilot study* perbandingan KN-30 dan KN-14 terhadap MDA menunjukkan tidak adanya perbedaan yang signifikan ($p > 0.05$). Hal ini menunjukkan bahwa paparan asap rokok selama 30 hari tidak meningkat secara signifikan terhadap kadar MDA pada aorta tikus wistar jantan dibandingkan 14 hari paparan asap rokok sementara Kole et al. (2019) menyatakan bahwa

asap rokok merupakan sumber utama pro-oksidan eksogen dimana akan menyebabkan terjadinya peningkatan kadar ROS dalam darah dan mengakibatkan terjadinya stress oksidatif.

Pada hasil penelitian tentang pengaruh DHEA terhadap kadar MDA pada aorta tikus wistar jantan yang terpapar asap rokok menunjukkan bahwa pemberian DHEA terutama dengan dosis 30 mg/KgBB meningkatkan kadar MDA aorta secara signifikan pada tikus wistar jantan yang terpapar asap rokok ($p < 0.05$). Jacob et al. (2010) memaparkan bahwa efek pemberian DHEA secara eksogen dapat bersifat ganda, anti-oksidan atau pro-oksidan, tergantung pada dosis yang digunakan serta spesifisitas jaringan. DHEA memiliki berbagai efek, seperti efek anti-obesitas, anti-diabetes dan anti-karsinogenik bila diberikan pada mencit dan tikus (Abdelazeim et al., 2020). Berdasarkan penelitian yang dilakukan Prakash et al. (2019) menunjukkan bahwa DHEA dengan dosis 30 mg/KgBB yang diberikan selama 14 dan 21 hari pada tikus epilepsi yang diinduksi zat besi melalui jalur sinyal yang dimediasi Nrf2 mampu menurunkan MDA yang merupakan penanda stress oksidatif. Pemberian DHEA selama 14 dan 21 hari menunjukkan penurunan aktivitas LPO di korteks dan hipokampus, tetapi tidak terjadi perubahan yang signifikan pada kelompok pemberian 7 hari. Selain itu pemberian DHEA selama 14 dan 21 hari juga secara efektif meningkatkan aktivitas enzimatis kadar antioksidan berupa SOD, CAT, GPx, dan GSH sementara pada pemberian DHEA selama 7 hari tidak terlihat adanya perubahan yang signifikan.

Sementara pada penelitian *in vitro* pemberian DHEA pada sel liver Cang yang dilakukan oleh Gallo et al. (1999) menunjukkan dua efek berlawanan DHEA terhadap peroksidasi lipid tergantung pada konsentrasinya, yaitu pada konsentrasi 0,01 $\mu\text{mol/L}$ (di atas yang ditemukan dalam jaringan manusia) DHEA melindungi sel dari lipid peroksidasi yang diinduksi oleh stress oksidatif berupa kumena (stimulus pro-oksidan) sedangkan pada konsentrasi farmakologis (10-50 $\mu\text{mol/L}$) DHEA menunjukkan aktivitas pro-oksidan, dan efek DHEA secara intraperitoneal ketika diberikan dalam jangka pendek (6 atau 24 jam) menunjukkan pengaruh pro-oksidan dalam model *in vivo* pada jantung tikus wistar yang sehat dengan dosis yang berbeda (1, 10 dan 50 mg/kg), namun setelah 24 jam pada dosis 50 mg/kg DHEA menghasilkan peningkatan kadar protein rasio p-Akt/Akt yang dievaluasi oleh Western Blot.

Secara biokimia, DHEA dapat menghambat glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD) yang reversible dan membatasi laju enzim jalur pentosa fosfat (PPP) yang merupakan sumber utama ribosa 5-fosfat (R5P) dan bentuk tereduksi nikotinamida adenin dinukleotida fosfat (NADPH) ekstra-mitokondrial. NADPH berfungsi sebagai reduktor untuk beberapa enzim, seperti NADPH oksidase yang merupakan penghasil ROS dan glutathione reduktase (GR) yang dapat mengurangi glutathione teroksidasi (GSSG). Penghambatan G6PD oleh DHEA juga menekan produksi $\text{O}_2^{\cdot-}$ (Izumo et al., 2009).

NO adalah radikal bebas gas yang sangat reaktif dan mudah terdifusi dengan sifat oksidan intrinsik yang kuat dan disintesis oleh 3 sub tipe yang berbeda dari enzim NO sintase (NOS), masing-masing dengan pola ekspresi unik dan sifat fungsional: NOS neuronal (nNOS, NOS1), NOS yang dapat diinduksi (iNOS, NOS2), dan NOS endotel (eNOS, NOS3) (Cyr et al., 2020).

Secara fisiologis, NO bertindak sebagai vasodilator endogen dan pembawa pesan antar sel yang penting dalam aliran darah otak dan perifer (Zhu et al., 2021), anti-inflamasi, dan

antioksidan yang kuat yang memainkan peran sentral dalam pemeliharaan homeostasis vascular (Cyr et al., 2020). Namun karena NO adalah gas radikal bebas aktif dengan kemampuan pengoksidasi yang kuat secara patologis NO dapat bereaksi dengan anion superoksida ($O_2^{\bullet-}$) membentuk oksidan kuat peroksinitrit ($ONOO^-$) yang dapat memicu stres oksidatif dan kemudian menyebabkan kerusakan sel, seperti degenerasi dan inaktivasi protein, peroksidasi lipid, dan kerusakan DNA yang semakin memperparah kerusakan patologis tubuh. Ketidakseimbangan oksidan dan antioksidan di dalam tubuh menyebabkan stress oksidatif yang dapat menyebabkan perubahan dan kerusakan jalur NOS/NO yang akan memperburuk stress oksidatif itu sendiri sehingga berbagai keadaan patologis akut dan kronis dapat mempotensiasi kelebihan produksi ROS dan pembentukan $ONOO^-$ berikutnya (Zhu et al., 2021).

Hasil analisis perbandingan KN-30 dan KN-14 terhadap NO menunjukkan tidak adanya perubahan yang signifikan ($p>0.05$), dimana hal tersebut menunjukkan bahwa tidak adanya pengaruh lama paparan asap rokok (KN-14 dan KN-30) terhadap kadar NO pada aorta tikus wistar jantan. Asap rokok diketahui mengandung bahan kimia berbahaya terutama nikotin yang secara substansial mengganggu relaksasi jantung yang bergantung pada NO endotel dan juga berperan terhadap penurunan bioavailabilitas NO pada sistem vaskular (Tawa et al., 2020). Namun hasil penelitian ini menunjukkan bahwa lamanya paparan asap rokok baik 14 hari maupun 30 hari tidak berbeda signifikan satu sama lain, yang berarti walaupun tikus KN-30 menerima paparan lebih lama, namun kadar NO tidak lebih meningkat dibandingkan tikus yang hanya diberi paparan 14 hari.

Penelitian yang dilakukan pada tikus yang terpapar asap rokok kronis (sampai 32 minggu) juga menurunkan bioavailabilitas NO dan menyebabkan remodeling jantung yang dikaitkan dengan kerusakan struktural endothelium (Münzel et al., 2020). Nikotin pada rokok juga dapat menginduksi disfungsi endotel dan mendorong perkembangan aterosklerosis dimana nikotin menghambat ekspresi GTPCH1 dengan menekan translokasi HuR, sehingga mengakibatkan defisiensi BH4 dan pelepasan eNOS (Li et al., 2018).

Pada penelitian ini hasil yang diperoleh yaitu pemberian DHEA tidak mempengaruhi kadar NO pada aorta tikus wistar jantan yang terpapar asap rokok ($p>0.05$). DHEA merupakan steroid adrenal alami pada mamalia yang disintesis dari kolesterol dan dimetabolisme menjadi androstenedion dan estrogen. Penurunan produksi DHEA dianggap sebagai perubahan terkait usia yang paling khas di korteks adrenal. DHEA juga dilaporkan memiliki efek perlindungan yang bergantung pada dosis terhadap disfungsi endotel yang diinduksi stres oksidatif pada tikus yang diovariktomisasi (Abdelazeim et al., 2020).

Pada penelitian Wu et al. (2007) menggunakan tikus wistar jantan usia 18 bulan, terjadi penurunan ekspresi eNOS, penurunan SOD, peningkatan jumlah kadar MDA, serta penurunan kadar NO dan cGMP sementara pada kelompok tikus 18 bulan yang diberi DHEA dosis 1 mg/Kg yang (pemberian DHEA dilakukan pada usia 12 bulan sampai 18 bulan) terjadi perbaikan pada parameter tersebut.

Peran potensial NO dalam patogenesis penyakit sebagian besar terletak pada sejauh mana produksi dan generasi $O_2^{\bullet-}$ yang mengarah pada pembentukan peroksinitrit ($ONOO^-$). $ONOO^-$ adalah agen penitrasi dan pengoksidasi kuat yang menginduksi modifikasi protein

endogen dan asam nukleat, yang mengganggu homeostasis oksidatif / nitrosatif serta kelebihan produksi oksigen reaktif dan spesies nitrogen (RONS) menyebabkan berbagai modifikasi protein endogen yang dimediasi RONS seperti peningkatan pembentukan kandungan karbonil biomarker oksidatif protein, produk sampingan peroksidatif lipid MDA, dan biomarker nitrosatif NO yang dengan demikian mengarah terhadap stres oksidatif dan nitrosatif (Al-Shobaili et al., 2013).

KESIMPULAN

Pemberian suplementasi *dehydroepiandrosterone* (DHEA) pada tikus yang terpapar asap rokok dapat meningkatkan aktivitas peroksidasi lipid pada aorta tikus wistar jantan, dimana peningkatan kadar MDA menjadi signifikan dengan pemberian DHEA dosis 30 mg/kgBB. Pemberian suplementasi *dehydroepiandrosterone* (DHEA) dosis 15 mg/kgBB dan 30 mg/kgBB pada tikus yang terpapar asap rokok tidak mempengaruhi kadar nitrit oksida pada aorta tikus wistar jantan.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian DHEA dengan menggunakan dosis yang lebih bervariasi untuk menentukan dosis yang dapat menghasilkan efek protektif DHEA serta dapat dilakukan peningkatan jumlah hari paparan asap rokok, selain itu juga bisa dilakukan penelitian menggunakan tikus betina sebagai pembandingan dan juga perlu adanya penambahan parameter penilaian dan pengukuran untuk melihat apakah ada hal lain yang mempengaruhi DHEA yang diberikan pada tikus misalnya dilakukan pemeriksaan hormon dan pemeriksaan antioksidan.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdelazeim, S. A., Shehata, N. I., Aly, H. F., & Shams, S. G. E. (2020). Amelioration of oxidative stress-mediated apoptosis in copper oxide nanoparticles-induced liver injury in rats by potent antioxidants. *Scientific Reports*, *10*(1), 10812. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67784-y>
- Al-Shobaili, H. A., Alzolibani, A. A., al Robaee, A. A., Meki, A. R. M. A., & Rasheed, Z. (2013). Biochemical Markers of Oxidative and Nitrosative Stress in Acne Vulgaris: Correlation With Disease Activity. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, *27*(1), 45–52. <https://doi.org/10.1002/jcla.21560>
- Boehm, R. E., do Nascimento, S. N., Cohen, C. R., Bandiera, S., Pulcinelli, R. R., Balsan, A. M., Fao, N. S., Peruzzi, C., Garcia, S. C., Sekine, L., Onsten, T. G. H., & Gomez, R. (2020). Cigarette smoking and antioxidant defences in packed red blood cells prior to storage. *Blood Transfusion = Trasfusione Del Sangue*, *18*(1), 40–48. <https://doi.org/10.2450/2019.0166-19>

- Cyr, A. R., Huckaby, L. v., Shiva, S. S., & Zuckerbraun, B. S. (2020). Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Critical Care Clinics*, 36(2), 307–321. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.12.009>
- de Carlos, S. P., Dias, A. S., Forgiarini Júnior, L. A., Patricio, P. D., Graciano, T., Nesi, R. T., Valença, S., Chiappa, A. M. G., Cipriano, G., de Souza, C. T., & Chiappa, G. R. da S. (2014). Oxidative damage induced by cigarette smoke exposure in mice: impact on lung tissue and diaphragm muscle. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 40(4), 411–420. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132014000400009>
- El-Sakka, A. I. (2018). Dehydroepiandrosterone and Erectile Function: A Review. *World J Mens Health*, 36(3), 183–191. <https://doi.org/10.5534/wjmh.180005>
- Gallo, M., Aragno, M., Gatto, V., Tamagno, E., Brignardello, E., Manti, R., Danni, O., & Boccuzzi, G. (1999). Protective effect of dehydroepiandrosterone against lipid peroxidation in a human liver cell line. *European Journal of Endocrinology*, 141, 35–39. <http://www.eje.org>
- Izumo, K., Horiuchi, M., Komatsu, M., Aoyama, K., Bandow, K., Matsuguchi, T., Takeuchi, M., & Takeuchi, T. (2009). Dehydroepiandrosterone increased oxidative stress in a human cell line during differentiation. *Free Radical Research*, 43(10), 922–931. <https://doi.org/10.1080/10715760903137093>
- Jacob, M. H. V. M., Janner, D. D. R., Jahn, M. P., Kucharski, L. C., Belló-Klein, A., & Ribeiro, M. F. M. (2010). Age-related effects of DHEA on peripheral markers of oxidative stress. *Cell Biochemistry and Function*, 28(1), 52–57. <https://doi.org/10.1002/cbf.1619>
- Joshi, B., Singh, S., Sharma, P., Mohapatra, T., & Kumar, P. (2020). Effect of Cigarette Smoking on Selected Antioxidant Enzymes and Oxidative Stress Biomarkers. *Journal of Clinical and Diagnosis Research*. <https://doi.org/10.7860/jcdr/2020/45948.14138>
- Kiersztan, A., Gaanga, K., Witecka, A., & Jagielski, A. K. (2021). DHEA-pretreatment attenuates oxidative stress in kidney-cortex and liver of diabetic rabbits and delays development of the disease. *Biochimie*, 185, 135–145. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2021.03.010>
- Kole, E., Ozkan, S. O., Eraldemir, C., Akar, F. Y., Ozbek, S. K., Kole, M. C., Kum, T., & Filiz, P. C. (2019). Effects of melatonin on ovarian reserve in cigarette smoking: an experimental study. *Archives of Medical Science: AMS*, 16(6), 1376–1386. <https://doi.org/10.5114/aoms.2019.89409>
- Li, J., Liu, S., Cao, G., Sun, Y., Chen, W., Dong, F., Xu, J., Zhang, C., & Zhang, W. (2018). Nicotine induces endothelial dysfunction and promotes atherosclerosis via GTPCH1. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 22(11), 5406–5417. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13812>

- Münzel, T., Hahad, O., Kuntic, M., Keaney Jr, J. F., Deanfield, J. E., & Daiber, A. (2020). Effects of tobacco cigarettes, e-cigarettes, and waterpipe smoking on endothelial function and clinical outcomes. *European Heart Journal*, *41*(41), 4057–4070. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa460>
- Prakash, C., Mishra, M., Kumar, P., Kumar, V., & Sharma, D. (2019). Dehydroepiandrosterone alleviates oxidative stress and apoptosis in iron-induced epilepsy via activation of Nrf2/ARE signal pathway. *Brain Research Bulletin*, *153*, 181–190. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2019.08.019>
- Reitznerová, A., Šuleková, M., Nagy, J., Marcinčák, S., Semjon, B., Čertík, M., & Klempová, T. (2017). Lipid Peroxidation Process in Meat and Meat Products: A Comparison Study of Malondialdehyde Determination between Modified 2-Thiobarbituric Acid Spectrophotometric Method and Reverse-Phase High-Performance Liquid Chromatography. *Molecules (Basel, Switzerland)*, *22*(11), 1988. <https://doi.org/10.3390/molecules22111988>
- Tang, J., Chen, L. R., & Chen, K. H. (2022). The Utilization of Dehydroepiandrosterone as a Sexual Hormone Precursor in Premenopausal and Postmenopausal Women: An Overview. *Pharmaceuticals*, *15*(1). <https://doi.org/10.3390/ph15010046>
- Tawa, M., Kinoshita, T., Masuoka, T., Yamashita, Y., Nakano, K., Nishio, M., Okamura, T., & Ishibashi, T. (2020). Impact of cigarette smoking on nitric oxide-sensitive and nitric oxide-insensitive soluble guanylate cyclase-mediated vascular tone regulation. *Hypertension Research*, *43*(3), 178–185. <https://doi.org/10.1038/s41440-019-0363-y>
- Wu, S., Ruan, Y., Yin, M., & Lai, W. (2007). Research on the age-related changes in the nitric oxide pathway in the arteries of rats and the intervention effect of dehydroepiandrosterone. *Gerontology*, *53*(4), 234–237. <https://doi.org/10.1159/000100961>
- Zhu, H.-Y., Hong, F.-F., & Yang, S.-L. (2021). The Roles of Nitric Oxide Synthase/Nitric Oxide Pathway in the Pathology of Vascular Dementia and Related Therapeutic Approaches. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(9), 4540. <https://doi.org/10.3390/ijms22094540>