



# ***Ketone Body***

**Pencegahan Disfungsi  
Endotel Akibat  
Paparasi Asap Rokok**

**Fita Triastuti**

# ***Ketone Body***

**Pencegahan Disfungsi  
Endotel Akibat  
Paparasi Asap Rokok**

Pasal 113 Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta:

- (1) Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
- (2) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
- (3) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).
- (4) Setiap Orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah).

# ***Ketone Body***

**Pencegahan Disfungsi  
Endotel Akibat  
Paparasi Asap Rokok**

**Fita Triastuti**



***KETONE BODY***

**Pencegahan Disfungsi Endotel akibat Paparan Asap Rokok**

Fita Triastuti

ISBN 978-623-92696-6-1 (PDF)

© 2024 Penerbit **Airlangga University Press**

Anggota IKAPI dan APPTI Jawa Timur  
Kampus C Unair, Mulyorejo Surabaya 60115  
Telp. (031) 5992246, 5992247  
E-mail: adm@aup.unair.ac.id

Redaktur (Sarah Khairunnisa)  
Layout (Bagus Firmansah)  
Cover (Erie Febrianto)  
AUP (1449/08.24)

Hak Cipta dilindungi oleh undang-undang.  
Dilarang mengutip dan/atau memperbanyak tanpa izin tertulis  
dari Penerbit sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apa pun.




## PRAKATA

Alhamdulillah, segala puji dan syukur kami panjatkan ke hadirat Allah Swt. yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang, karena berkat rahmat-Nya, buku monograf yang berjudul “*Ketone Body : Pencegahan Disfungsi Endotel Akibat Paparan Asap Rokok*” dapat diterbitkan.

Konsumsi rokok dan paparan asap rokok baik secara aktif maupun pasif telah terbukti berkaitan dengan sejumlah masalah kesehatan, seperti penyakit kardiovaskular, infeksi saluran pernapasan, hingga keganasan atau kanker paru-paru. Pada penyakit kardiovaskular, paparan asap rokok termasuk faktor utama yang berkontribusi terhadap kematian di dunia. Namun demikian hingga saat ini data konsumsi tembakau dan paparan asap rokok di seluruh dunia terus meningkat.

Salah satu cara terapi untuk mengatasi gangguan disfungsi endotel akibat komponen asap rokok masih terbatas. Maka diperlukan terapi untuk peningkatan pengiriman keton di jantung dan memperbaiki disfungsi jantung. Sebagai langkah



awal menuju pengembangan terapi *ketone body*, kami menyelidiki efek *ketone* sebagai strategi pencegahan pada model hewan coba tikus wistar dengan paparan asap rokok.

Keterbatasan referensi yang ada mengenai pengaruh *ketone body* sebagai usaha pencegahan disfungsi endotel akibat asap rokok mendorong penulis untuk menyusun buku monograf ini, sehingga penulis mengulas pengaruh penggunaan *ketone body* terhadap bahaya paparan asap rokok. Hal ini diharapkan dapat menambah ilmu pengetahuan bagi pembaca dan dapat menjadi referensi untuk penelitian lebih lanjut.

Penulis mengucapkan terima kasih banyak kepada semua pihak yang telah membantu terwujudnya buku ini. Akhir kata, penulis berharap semoga buku ini bermanfaat bagi seluruh pembaca.

**September 2023**

**Penulis**





# DAFTAR ISI

Prakata .....	v	
Daftar Singkatan.....	xi	
<b>Bab 1</b>	<b>POTENSI TERAPI PENYAKIT KARDIOVASKULAR</b>	<b>1</b>
Penyakit Kardiovaskular .....	1	
Alternatif Terapi Penyakit Kardiovaskular.....	4	
<b>Bab 2</b>	<b>DISFUNGSI ENDOTEL AKIBAT PAPARAN ASAP ROKOK</b>	<b>7</b>
Disfungsi Endotel.....	7	
<i>Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS)</i> .....	10	
Vascular Cell Adhesion Molecule 1 (VCAM-1).....	13	
Paparan Asap Rokok.....	17	
<b>Bab 3</b>	<b>KETONE BODY</b>	<b>31</b>
Struktur <i>Ketone Body</i> .....	31	
Peran <i>Ketone Body</i> .....	32	
<i>Ketone Body</i> sebagai Sumber Energi Dan Efek Pleiotrofik.....	33	
<i>Ketone Body</i> sebagai Pencegah Stres Oksidatif .....	37	
Metabolisme <i>Ketone Body</i> .....	39	
Disfungsi Endotel dan <i>Ketone Body</i> .....	42	





<b>Bab 4</b>	<b>PEMBERIAN KETONE BODY PADA TIKUS YANG TERPAPAR ASAP ROKOK</b>	<b>47</b>
	Pemaparan Asap Rokok dan Hewan Coba .....	47
	Pembedahan Tikus .....	48
	Pemeriksaan Kadar <i>Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS)</i> Jaringan AORTA.....	48
	Pemeriksaan <i>Vascular Adhesion Molecule 1 (VCAM-1)</i> Jaringan AORTA.....	49
	Pengaruh Paparan Asap Rokok terhadap Kadar <i>eNOS</i> .....	50
	Pengaruh Paparan Asap Rokok terhadap Ekspresi <i>VCAM-1</i> .....	51
	Pengaruh Pemberian <i>Ketone Body</i> terhadap Kadar <i>ENOS</i> pada Tikus yang Dipapar Asap Rokok .....	54
	Pengaruh Pemberian <i>Ketone Body</i> terhadap Ekspresi <i>VCAM-1</i> pada Tikus yang Dipapar Asap Rokok .....	56
<b>Bab 5</b>	<b>PENGARUH <i>KETONE BODY</i> TERHADAP BIOMARKA DISFUNGSI ENDOTEL PADA TIKUS YANG TERPAPAR ASAP ROKOK</b>	<b>61</b>
	Pengaruh <i>Ketone Body</i> pada Biomarka Disfungsi Endotel .....	61
	Pengaruh <i>Ketone Body</i> pada Tikus yang Terpapar Asap Rokok.....	63
	Daftar Pustaka .....	65
	Glosarium.....	75



# DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 2.3</b>	Patofisiologi Disfungsi Endotel.....	9
<b>Gambar 2.2</b>	Skema struktur homodimer eNOS dengan dua monomer yang berorientasi "head-to-tail".....	12
<b>Gambar 2.3</b>	Gambaran VCAM-1 Sebagai biomarker penyakit kardiovaskular .....	15
<b>Gambar 2.4</b>	VCAM-1 pada penyakit kardiovaskular .....	16
<b>Gambar 2.5</b>	Jalur patologis yang disebabkan oleh asap rokok mendorong disfungsi seluler.....	23
<b>Gambar 2.6</b>	Stres oksidatif dan peradangan pada sel dan jaringan yang disebabkan oleh asap rokok.....	25
<b>Gambar 2.7</b>	VCAM-1 dalam konteks inflamasi.....	29
<b>Gambar 2.8</b>	Pelepasan eNOS karena defisiensi BH <sub>4</sub> .....	30
<b>Gambar 3.1</b>	Struktur utama <i>ketone body</i> .....	32
<b>Gambar 3.2</b>	Terapi keton untuk penyakit kardiometabolik.....	35
<b>Gambar 3.3</b>	Efek bioenergi dan pleiotropik dari ketone body .....	36
<b>Gambar 3.4</b>	Ketogenesis hati dan ketolisis jantung.....	40
<b>Gambar 3.5</b>	Jalur Metabolik <i>Ketone Body</i> di Hati dan Organ Ekstrahepatik.....	41
<b>Gambar 3.6</b>	Siklus kerusakan oksidatif dan peradangan yang disebabkan oleh merokok.....	44
<b>Gambar 4.1</b>	Tindakan pemberian asap dalam ruangan tertutup pada tikus.....	48
<b>Gambar 4.2</b>	Hasil pengamatan ekspresi VCAM-1 aorta tanpa perlakuan (panah hitam) pada (A) Kontrol negatif.....	53
<b>Gambar 4.3</b>	Hasil pengamatan ekspresi VCAM-1 aorta setelah diberi paparan asap rokok (panah hitam) pada (B) Kontrol positif. ....	53



<b>Gambar 4.4</b>	Hasil pengamatan ekspresi VCAM-1 aorta (panah hitam) pada (C) Perlakuan 1.0.....	58
<b>Gambar 4.5</b>	Hasil pengamatan ekspresi VCAM-1 aorta (panah hitam) pada (D) perlakuan 2.0.....	59
<b>Gambar 4.6</b>	Hasil pengamatan ekspresi VCAM-1 aorta (panah hitam) pada (E) perlakuan 3.0 .....	59



# DAFTAR SINGKATAN

ACAT	: Asetoasetil-Koa Tiolase	HDL	: Hight Density Lipoprotein
AHA	: American Heart Association	HF	: heart failure
AMPK	: AMP-activated kinase	HMG-CoA	: Hidroksimetilglutaril-CoA
AcAc-CoA	: Asetoasetil-KoA	HMGCS	: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA Synthase
ATP	: Adenosine Triphosphate	HUVECs	: Human Umbilical Vein Endothelial Cells
$\beta$ DH1	: Beta-hidroksibutirat dehidrogenase 1	iNOS	: Inducible NOS
$\beta$ OHB	: Beta-Hidroksibutirat	IRS	: Immunoreactivity Scoring System
BDH	: Beta-Hidroksibutirat Dehidrogenase	KD	: Ketogenik Diet
CaM	: Ca <sup>2+</sup> /Calmodulin	KE	: Ketone Ester
DNA	: Deoxyribonucleic Acid	L-Arg	: L-Arginin
EPC	: Endothelial Progenitor Cell	LDL	: low-density lipoprotein
eNOS	: Endothelial Nitrit Oxide Synthase	MCSF-1	: Macrophage Colony-Stimulating Factor-1
ETS	: Environmental Tobacco Smoke	MCP-1	: Monocyte Chemoattractant Protein-1
FAD	: Flavin Adenine Dinucleotide	MDA	: Malonialdehyde
FMN	: Flavin Mononucleotide	NADPH	: Adenin Dinukleotida Fosfat
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	: Hidrogen Peroksidase		
3HB	: 3-b-Hidroksibutirat		

$N_2O_3$	: <i>Dinitrogen Trioxide</i>	SCOT	: <i>Suksinil-Koa:3-Oksoasid-Coa Transferase</i>
$N_2O_4$	: <i>Nitrogen Tetroxide</i>	SGLT2i	: <i>Sodium Glucose Co-Transporters-1</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>	SHS	: <i>Second Hand Smoke</i>
$NO_2$	: <i>Nitrogen Dioxide</i>	SOD	: <i>Superoksida Dismutase</i>
NOS	: <i>Nitrit Oxide Synthase</i>	Suksinil-KoA	: <i>3-Ketoasam-Coa Trans ferase</i>
nNOS	: <i>Neuronal NOS</i>	TCA	: <i>Asam Trikarboksilat</i>
<i>Nrf2</i>	: <i>Nuclear factor erythroid 2-related factor 2</i>	TRAF2	: <i>TNF Receptor-Associated Factor 2</i>
$(O_2^-)$	: <i>Anion Superoksida</i>	BH <sub>4</sub>	: <i>Tetrahydrobiopterin</i>
ONOO-	: <i>Peroxynitrite</i>	t-PA	: <i>Tissue-Type Plasminogen Activator</i>
PAI-1	: <i>Plasminogen Activator Inhibitor-1</i>	TNF- $\alpha$	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
PKV	: <i>Penyakit Kardiovaskular</i>	vWF	: <i>Von Willebrand Factor</i>
PP2A	: <i>Phosphatase 2A</i>	VCAM-1	: <i>Vascular Adhesion Molecule-1</i>
Riskesdas	: <i>Data Riset Kesehatan Dasar</i>	VSMCs	: <i>Vascularsmooth Muscle Cells</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>		
RNS	: <i>Reactive Nitrogen Species</i>		