

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Merokok merupakan penyebab utama penyakit manusia yang dapat dicegah. Rokok mengandung lebih dari 4000 bahan kimia, termasuk nikotin, tar, karbon monoksida, hidrogen sianida, dan 69 diantaranya yang bersifat karsinogenik. Perokok memiliki risiko peningkatan yang signifikan dari semua penyebab kematian dan berperan dalam berbagai kondisi patologis (Chahal, *et al.*, 2017). Kondisi patologis yang dapat ditimbulkan adalah adiksi, penyakit metabolik, penyakit sistem kardiovaskuler, penyakit sistem pernapasan dan pencernaan, gangguan sistem imun, kanker, serta penyakit kesehatan mulut, terdiri dari gangguan rongga mulut, periodontal, serta masalah pada gigi itu sendiri (Trybek *et al.*, 2018).

Menurut National Health and Nutrition Examination Survei III, perokok empat kali lebih mungkin menderita periodontitis dibandingkan orang yang tidak pernah merokok, dan sebuah metaanalisis data dari enam penelitian yang melibatkan 2.361 individu menunjukkan bahwa perokok saat ini hampir tiga kali lebih mungkin mengalami periodontitis parah dibandingkan bukan perokok (Chahal, *et al.*, 2017). Penyakit periodontal, yang dikenal sebagai penyakit gusi, terjadi karena produksi mediator inflamasi yang tidak terkendali oleh sel gingiva dan infiltrasi sel imun, yang memainkan peran sentral dalam patogenesis periodontitis. Peradangan kronis didorong oleh ketidakseimbangan mikroba yang memicu respon imun lokal terhadap patogen oral, di antaranya bakteri anaerob *Porphyromonas gingivalis* memainkan peran penting karena virulensinya yang tinggi dan strategi penghindaran imun yang efektif (Lagosz *et al.*, 2020). Mekanisme imunopatologi yang menjadi kontributor utama perkembangan periodontitis menimbulkan respon normal yang dimediasi neutrofil terhadap bakteri yang melibatkan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS).

ROS memiliki peran utama dalam membunuh bakteri, yang secara berlebihan meningkatkan kerusakan jaringan dan dapat memulai respon inflamasi yang nyata. Sel neutrofil dan makrofag menunjukkan sistem khusus untuk meminimalkan efek kerusakan sel dan jaringan yang timbul dari ROS. Satu sistem penting untuk pencegahan kerusakan terkait ROS melibatkan ekspresi antioksidan, yang terutama diatur oleh faktor transkripsi *Nuclear factor erythroid 2-related factor 2* (Nrf2). Faktor transkripsi kunci ini mengatur ekspresi antioksidan dan menurunkan regulasi dalam neutrofil dari pasien dengan periodontitis tingkat lanjut (Chiu *et al.*, 2017). Telah dilaporkan bahwa defisiensi Nrf2 dapat mempercepat osteoklastogenesis dan meningkatkan kerusakan oksidatif. Sebaliknya, aktivasi Nrf2 melindungi jaringan periodontal dari stres oksidatif, periodontitis, dan kerusakan tulang alveolar (Ying *et al.*, 2020).

Radikal bebas dapat menyebabkan stres oksidatif yang terjadi karena adanya ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan yang kemudian berpotensi menimbulkan kerusakan sel. Radikal bebas sendiri dapat meningkatkan peroksidasi lipid yang kemudian akan mengalami dekomposisi menjadi Malondialdehyde (MDA). MDA merupakan sebuah penanda kerusakan seluler akibat radikal bebas. Uji kadar MDA dapat digunakan untuk mengukur peroksidasi yang terjadi pada membran lipid. Profil MDA dalam serum berfungsi sebagai sebuah penanda kerusakan seluler akibat radikal bebas. Semakin tinggi kadar radikal bebas maka semakin tinggi kadar MDA yang terbentuk.

Fibroblas Gingiva (GF), merupakan sel pada gingiva yang paling melimpah, secara konstan banyak terpapar patogen oral dan produknya. Pada akhirnya rokok menyebabkan produksi sitokin, kemokin, dan enzim pendegradasi matriks yang berlebihan yang secara signifikan berkontribusi pada kerusakan ligamen periodontal dan resorpsi tulang alveolar (Lagosz *et al.*, 2020). Kombinasi asap rokok dan *P. gingivalis* meningkatkan kemampuan degradasi kolagen dari fibroblas gingiva manusia (HGF). Kandungan asap rokok juga dapat merusak keseimbangan dan mengubah lokalisasi MMP (*Matrix Metalloproteinase*) dan TIMPs (*Tissue Inhibitor of Metalloproteinases*) untuk mendorong degradasi matriks ekstraseluler, seperti yang terlihat pada penyakit periodontal (W. Zhang *et al.*, 2010).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan sebelumnya diketahui bahwa efek nikotin dapat menyebabkan kerusakan oksidatif di dalam tubuh yang mengganggu fibroblas gingiva (Colombo *et al.*, 2012). Berdasarkan penelitian yang dilakukan terdahulu, bahwa konsentrasi tinggi nikotin memiliki efek samping terhadap adhesi sel dan proliferasi fibroblas gingiva manusia (Esfahrood *et al.*, 2015). Adanya faktor risiko seperti tembakau juga dapat memengaruhi fungsi dan proliferasi sel periodontal seperti fibroblas gingiva, sel membran periodontal, sel ligamen periodontal dan sel lainnya, sehingga menginduksi apoptosis sel (Y. Zhang *et al.*, 2019). Penelitian Silva *et.al* (2012) juga menyatakan bahwa asap rokok secara signifikan mengubah viabilitas sel, migrasi sel, dan diferensiasi miofibroblasik pada sel mesenkim gingiva.

Dalam islam terdapat berbagai pendapat mengenai hukum merokok itu sendiri, ada yang berpendapat bahwa rokok itu mubah atau boleh, sebagian ulama juga berpendapat bahwa rokok adalah makruh, dan sebagian lainnya berpendapat hukumnya adalah haram (M.Yunus, BS.,2009).

Berdasarkan penelitian yang sudah di jelaskan sebelumnya bahwa nikotin yang terdapat di dalam rokok dapat mengganggu fibroblas gingiva dengan berbagai hal, sehingga menyebabkan penyakit periodontitis. Untuk itu perlu dilakukan penelitian dalam melihat efek akibat paparan nikotin terhadap fibroblas gingiva dengan menganalisis tingkat stres oksidatif meliputi ekspresi Nrf2 dan kadar MDA serta aktivitas migrasi sel, juga melihat hubungan (korelasi) antara kadar MDA dengan ekspresi Nrf2 pada HGF yang di paparkan nikotin.

1.2 Rumusan Masalah dan Pertanyaan Penelitian

1.2.1 Rumusan Masalah

Nikotin yang terdapat di dalam rokok menjadi salah satu penyebab penyakit rongga mulut pada manusia, yang dapat mengganggu fibroblas gingiva dan menimbulkan penyakit periodontal seperti penyakit periodontitis, yang dapat terjadi karena produksi mediator inflamasi yang tidak terkendali oleh sel gingiva yang menetap dan sel imun yang menginfiltrasi, menimbulkan ketidakseimbangan

mikroba yang memicu respon imun lokal terhadap patogen oral, serta menimbulkan ketidakseimbangan antara oksidan dengan antioksidannya. Penyakit periodontal yang secara konstan terpapar patogen oral dan produknya, menyebabkan produksi sitokin, kemokin, dan enzim pendegradasi matriks menjadi berlebihan, yang akan berkontribusi pada kerusakan ligamen periodontal dan resorpsi tulang alveolar secara signifikan.

Adanya efek negatif yang berupa gangguan proliferasi dan migrasi HGF serta timbulnya ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan yang ditimbulkan oleh nikotin ini, maka penelitian ini dilakukan untuk melihat efek akibat paparan nikotin terhadap fibroblas gingiva dengan menganalisis tingkat stres oksidatif meliputi ekspresi Nrf2 dan kadar MDA serta aktivitas migrasi sel, juga melihat hubungan antara kadar MDA dengan ekspresi Nrf2 pada HGF yang di paparkan nikotin.

1.2.2 Pertanyaan Penelitian

1. Bagaimana efek paparan nikotin terhadap ekspresi Nrf2 pada fibroblas gingiva manusia (HGF)?
2. Bagaimana efek paparan nikotin terhadap kadar malondialdehid (MDA) pada fibroblas gingiva manusia (HGF)?
3. Bagaimana efek paparan nikotin terhadap aktivitas migrasi pada fibroblas gingiva (HGF)?
4. Bagaimana efek paparan nikotin terhadap hubungan antara ekspresi Nrf2 dengan kadar MDA pada fibroblas gingiva manusia (HGF)?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis pengaruh nikotin terhadap HGF.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis efek paparan paparan nikotin terhadap ekspresi Nrf2 pada fibroblas gingiva manusia (HGF).
2. Menganalisis efek paparan nikotin terhadap kadar Malondialdehid (MDA)

pada fibroblas gingiva manusia (HGF).

3. Menganalisis efek paparan nikotin terhadap aktivitas migrasi pada fibroblas gingiva manusia (HGF).
4. Menganalisis efek paparan nikotin terhadap hubungan antara ekspresi Nrf2 dengan kadar MDA pada fibroblas gingiva manusia (HGF).

1.4 Batasan Penelitian

Batasan dalam melakukan penelitian ini adalah:

1. Adanya variabel *independent* (bebas) yaitu efek nikotin sedangkan variabel *dependent* (terikat) adalah ekspresi Nrf2, kadar MDA, dan aktivitas migrasi HGF
2. Sampel berupa HGF yang dilakukan isolasi primer dari jaringan gingiva yang diambil saat dilakukan odontektomi/odontotomi pada 8 individu sehat.
3. Penelitian akan dilakukan secara *in vitro*. HGF akan diberi perlakuan, berupa nikotin. Parameter pertahanan antioksidan dibatasi pada pemeriksaan ekspresi Nrf2, parameter peroksidasi lipid dibatasi pemeriksaan kadar MDA, parameter penyembuhan luka dibatasi pemeriksaan aktivitas migrasi HGF.

1.5 Manfaat Penelitian

1. Pada bidang penelitian diharapkan sebagai dasar untuk memahami efek nikotin terhadap ekspresi Nrf2 dan kadar MDA dan memahami efek nikotin terhadap aktivitas migrasi HGF.
2. Dapat digunakan sebagai promosi kesehatan di masyarakat untuk berhenti merokok, karena melihat efek yang ditimbulkan nikotin.