

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Bahan akrilik, khususnya jenis *self curing* sampai saat ini masih banyak dipakai dalam kedokteran gigi. Bahan ini di laboratorium gigi dipakai untuk reparasi gigi tiruan maupun pembuatan peranti, termasuk peranti ortodonti lepasan. Bahan akrilik terdiri dari bubuk polimetil metakrilat dan cairan monomer metil metakrilat (MMA). Dalam Pedoman Manajemen Keselamatan dan Kesehatan Kerja (K3) di Rumah Sakit tahun 2007, disebutkan bahwa MMA termasuk bahan kimia yang potensial berbahaya. Efek toksik akrilik lebih disebabkan oleh cairan monomer karena polimer bersifat lebih inert (Alzarea, 2014). Monomer MMA merupakan cairan yang mudah menguap dengan bau menyengat. Karena mudah menguap, MMA dilepaskan langsung ke udara (Marquardt *et al.*, 2009). Ruang lingkup profesi yang bekerja dengan monomer akrilik, khususnya bidang kedokteran gigi dapat menghirup uap MMA, demikian juga orang yang berada di sekitarnya. MMA merupakan *sensory irritant* terhadap saluran nafas, terutama berhubungan dengan konsentrasi MMA yang tinggi yang dapat mengakibatkan iritasi pada individu dengan respons saluran nafas normal, ataupun pada kondisi saluran nafas hiperaktif (European Commission, 2006), sedangkan jaringan target pertama adalah epitel saluran napas (Gosavi *et al.*, 2010).

Scherpereel (2004) dan Kim *et al.* (2013) melaporkan kasus teknisi gigi yang didiagnosis menderita pneumonitis hipersensitiviti akibat inhalasi MMA, sedangkan Nogueira *et al.* (2019) mengemukakan tentang peningkatan insiden pneumonitis hipersensitiviti pada dokter gigi berupa *methacrylate alveolitis*. Pneumonitis adalah istilah umum inflamasi paru dengan gejala umum berupa sesak napas dan batuk.

Jaakola *et al.* (2007) mengatakan bahwa penggunaan metakrilat sehari-hari secara signifikan meningkatkan resiko asma (*adjusted OR* 2.65, 95% CI 1.14–7.24), *nasal symptoms* (1.37, 1.02–1.84), dan batuk atau *phlegm* (1.69, 1.08–2.71).

Penelitian Alavi *et al.* (2011) tentang gangguan respirasi pada teknisi laboratorium gigi di Iran menunjukkan gejala yang umum dijumpai adalah batuk (38,1%), *wheezing* (21,4%) dan *dyspnea* (16,7%). Studi longitudinal dari tahun 2005 sampai tahun 2012 pada 19 teknisi gigi menunjukkan prevalensi gejala gangguan respirasi berupa: *dyspnea* 37%, batuk 32% and *phlegm* 26%. (Dogan *et al.*, 2013). Hasil pengamatan pendahuluan di laboratorium teknik gigi UNAIR pada tahun 2017, dijumpai 4 orang mahasiswa dari 35 mahasiswa semester VI yang mengeluhkan gangguan pernafasan saat melakukan proses pengisian akrilik. Keluhan ini hilang apabila diberi minyak kayu putih, namun mekanisme pencegahan gangguan saluran nafas dengan pemberian minyak kayu putih masih belum jelas.

Setelah memasuki tubuh, molekul MMA berinteraksi dengan target nukleofilik dalam sel. Aktifitas ini bergantung pada kemampuan membentuk kompleks imunogenik yang stabil dengan protein, dapat mencapai jaringan epitel, melibatkan sel dan limfosit T, sehingga mampu menginduksi sitokin yang menstimulasi reaksi imunologi (Borak *et al.*, 2011). MMA memberi efek toksik saat berinteraksi dengan membran sel. Organel yang menjadi target adalah mitokondria, dan interaksi dengan MMA dapat menyebabkan kerusakan struktural dan fungsional (Gosavi *et al.*, 2010)

Reactive oxygen species (ROS) terbentuk sebagai hasil interaksi MMA dalam sel. Apabila jumlah ROS melebihi pertahanan antioksidan tubuh, maka stres oksidatif terjadi. Seluruh komponen sel, termasuk DNA dan membran sel dapat rusak dan propagasi kerusakan ini akan membahayakan organisme (Soykut *et al.*, 2017). Penelitian pada kultur sel menunjukkan bahwa pajanan MMA menyebabkan

penurunan viabilitas sel (Siddhan, 2014), terutama bila konsentrasi dan durasi pajanan ditingkatkan. Reaksi radikal bebas menghasilkan peroksidase lipid. Radikal bebas dan peroksidase lipid dapat mengubah fluiditas dan membran potensial sehingga mengakibatkan ruptur membran dan kematian sel (Kumar *et al.*, 2014). Lipid peroksidase sebagai indikator stres oksidatif sistemik dapat dinilai melalui pengukuran terhadap *malondialdehyde* (MDA) (Aydin *et al.* 2002). Detoksifikasi radikal bebas dilakukan oleh enzim antioksidan seperti *superoxide dismutase* (SOD) dan *catalase* (CAT). Selain itu pajanan monomer MMA juga menurunkan level *natural radical scavenger glutathione* (GSH) (Gosavi *et al.* 2010).

Bahan MMA masih merupakan pilihan utama dan luas pemakaiannya di bidang kedokteran gigi, khususnya di laboratorium gigi. Adanya dampak negatif pajanan uap monomer MMA memerlukan suatu tindakan pencegahan. Upaya untuk meminimalkan resiko adalah dengan memakai masker dan menyediakan ventilasi ruangan yang baik. Saat ini, lulusan Fakultas Kedokteran Gigi maupun Program Studi Teknik Gigi makin banyak, demikian juga dengan laboratorium gigi yang meskipun didirikan secara sederhana dengan tempat kerja yang tidak ditunjang dengan sistem ventilasi yang memadai. Terlebih lagi kesadaran personel laboratorium gigi dalam memakai alat pelindung diri (APD) masih kurang (Sonya *et al.*, 2014; Ishikawa *et al.*, 2010; Kundie *et al.*, 2010). Penelitian di Serbia menunjukkan tidak sampai 50% teknisi gigi yang selalu menggunakan masker saat bekerja (Puskar *et al.*, 2011), meskipun penggunaan masker seringkali juga tidak menghambat inhalasi monomer (Aydin *et al.*, 2002). Salah satu tindakan pencegahan yang dapat dilakukan dengan pemberian bahan antioksidan karena antioksidan merupakan pertahanan pertama terhadap ROS. (Lodovici & Bigagli 2011).

Eucalyptus merupakan salah satu tanaman herbal yang mengandung antioksidan dan sudah banyak dipakai untuk kesehatan. Minyak kayu putih adalah minyak yang disuling dari daun *Eucalyptus* dan sudah banyak dipakai untuk nyeri dan peradangan pada mukus membran, batuk, bronkitis, nyeri dan peradangan sinus, asma, *chronic obstructive pulmonary disease* (COPD), dan infeksi pernafasan. Inhalasi uap *Eucalyptus* aman, berfungsi sebagai antioksidan yang bahkan melebihi *ascorbic acid* dan *t-butylhydroxytoluene*. Inhalasi uap pada konsentrasi rendah secara berulang lebih menguntungkan daripada inhalasi sekali dengan konsentrasi tinggi. (Sadlon & Lamson, 2010).

Eucalyptus yang umum dipakai dalam produksi minyak kayu putih adalah *Eucalyptus globulus*, yang kaya oksida 1,8-sineol (eukaliptol). 1,8-sineol merupakan suatu oksida dan suatu eter yang sudah terbukti dapat menghambat produksi ROS (Ryu *et al.*, 2014; Porres-Martinez *et al.*, 2015). Penelitian Greiner *et al.* (2013) menunjukkan bahwa 1,8-sineol mampu menurunkan aktifitas NF- κ B *in vitro*, melalui hambatan translokasi NF- κ B p65 melalui I κ B α . Efek imunomodulasi 1,8-sineol di antaranya adalah: menghambat atau mengurangi TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, LTB-4, PGE-2, TxB2; dan mempengaruhi monosit/makrofag lebih dari leukosit lain (Santos & Rao, 2000 ; Sadlon & Lamson, 2010). Penelitian Bastos *et al.* (2011) menunjukkan bahwa 1,8-sineol dapat menurunkan level sitokin pro inflamasi TNF- α dan IL-1 β pada *bronchoalveolar lavage fluid* (BALF) serta meningkatkan sitokin anti inflamasi IL-10. Selain itu, 1,8-sineol dapat menghambat kontraksi otot polos saluran napas pada *Guinea pig* yang diberi ovalbumin, serta mengakibatkan *mucociliary clearance* sehingga akumulasi mukus di saluran nafas berkurang. Uji klinis juga menunjukkan 1,8-sineol mempunyai sifat anti-oksidatif dan anti-inflamasi. (Juergens, 2014).

Penelitian Kennedy-Feitosa *et al.* (2016) pada hewan coba mencit menunjukkan bahwa pemberian 1,8-sineol dapat menurunkan inflamasi paru dan stres oksidatif pada perokok sigaret. Pada penelitian tersebut digunakan 1, 3 dan 10 mg/ml eukaliptol selama 5 hari dan didapatkan penurunan level sitokin (IL-1 β , IL-6, KC), dan NF-kB pada konsentrasi 3 dan 10 mg/ml serta penurunan TNF- α pada konsentrasi 10 mg/ml.

Hewan coba banyak digunakan dalam penelitian karena seringkali penelitian tidak dapat diaplikasikan langsung pada manusia untuk alasan praktis dan etis. Penelitian ini akan menggunakan hewan coba mencit BALB/c (*Mus musculus*) karena mencit termasuk mamalia yang mempunyai karakteristik mendekati manusia, pemeliharaan yang relatif mudah dan struktur tubuhnya mudah dipahami.

Sebelum dilakukan penelitian *in vivo*, perlu dilakukan penelitian *in silico* terlebih dahulu untuk mengetahui apakah ada aktivitas anti inflamasi 1,8-sineol terhadap enzim COX-2 dan TLR-2. Permasalahan penelitian ini dirumuskan sebagai berikut: bagaimana mekanisme pencegahan inflamasi saluran nafas dengan pemberian inhalasi 1,8-sineol pada saluran napas yang terpajan uap MMA?

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan permasalahan penelitian ini adalah:

1. Apakah 1,8-sineol mempunyai aktifitas anti inflamasi secara *in silico* terhadap enzim COX-2 dan TLR-2?
2. Apakah inhalasi 1,8-sineol dapat meningkatkan ekspresi SOD pada saluran nafas mencit BALB/c yang terpajan uap MMA?
3. Apakah inhalasi 1,8-sineol dapat meningkatkan ekspresi CAT pada saluran nafas mencit BALB/c yang terpajan uap MMA?

4. Apakah inhalasi 1,8-sineol dapat menurunkan metabolit MDA pada saluran nafas mencit BALB/c yang terpajan uap MMA?
- 5.. Apakah inhalasi 1,8-sineol dapat menghambat ekspresi NF- κ B pada makrofag saluran nafas mencit BALB/c yang terpajan uap MMA?
6. Apakah inhalasi 1,8-sineol dapat menghambat ekspresi IL-8 pada makrofag saluran nafas mencit BALB/c yang terpajan uap MMA?
7. Apakah inhalasi 1,8-sineol dapat meningkatkan ekspresi IL-10 pada makrofag saluran nafas mencit BALB/c yang terpajan uap MMA?
8. Apakah inhalasi 1,8-sineol dapat menurunkan jumlah neutrofil saluran nafas mencit BALB/c yang terpajan uap MMA?
9. Apakah terdapat hubungan antara ekspresi SOD, CAT, metabolit MDA, ekspresi NF- κ B, IL-8, IL-10 dengan jumlah neutrofil pada sel saluran nafas mencit BALB/c yang terpajan uap MMA, setelah pemberian inhalasi 1,8-sineol?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menjelaskan mekanisme pencegahan inflamasi saluran nafas yang terpajan uap MMA dengan pemberian inhalasi 1,8-sineol.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menganalisis aktifitas anti inflamasi 1,8-sineol secara *in silico* terhadap enzim COX-2 dan TLR-2?
2. Menganalisis peningkatan ekspresi SOD pada saluran nafas mencit BALB/c yang terpajan uap MMA dan uap 1,8-sineol
3. Menganalisis peningkatan ekspresi CAT pada saluran nafas mencit BALB/c yang terpajan uap MMA dan uap 1,8-sineol

4. Menganalisis penurunan metabolit MDA pada saluran nafas mencit BALB/c yang terpajan uap MMA dan uap 1,8-sineol
5. Menganalisis penurunan ekspresi NF- κ B pada saluran nafas mencit BALB/c yang terpajan uap MMA dan uap 1,8-sineol
6. Menganalisis penurunan ekspresi IL-8 pada saluran nafas mencit BALB/c yang terpajan uap MMA dan uap 1,8-sineol
7. Menganalisis peningkatan ekspresi IL-10 pada saluran nafas mencit BALB/c yang terpajan uap MMA dan uap 1,8-sineol
8. Menganalisis penurunan jumlah sel neutrofil pada saluran nafas mencit BALB/c yang terpajan uap MMA dan uap 1,8-sineol
9. Menganalisis hubungan antara ekspresi SOD, CAT, metabolit MDA, ekspresi NF- κ B, IL-8, IL-10, dengan jumlah neutrofil saluran nafas mencit BALB/c yang terpajan uap MMA, setelah pemberian inhalasi 1,8-sineol.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Memberikan informasi ilmiah tentang mekanisme pencegahan inflamasi melalui pemberian 1,8-sineol pada saluran nafas yang terpajan uap MMA.

1.4.2 Manfaat praktis

Sebagai dasar pengembangan tindakan pencegahan inflamasi saluran nafas akibat pajanan uap MMA, khususnya profesi di bidang kedokteran gigi dan teknik gigi serta masyarakat di sekitarnya.