



Volume 13, Issue 1, 2025, 109-118

Jurnal Kesehatan dan Agromedicine

e-ISSN: 2655-7800 | p-ISSN: 2356-332X

<https://juka.kedokteran.unila.ac.id/index.php/agro/>

Aksis Stres Oksidatif-Inflamasi pada Penyakit Terkait Rokok: Mekanisme Molekuler dan Implikasi Klinis

Sri Octa Handayani^{1*}, Shellya Puti Sudesty², Khorina Fatin Bilqis³

^{1,2,3} Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

Korespondensi: Sri Octa Handayani, alamat Jl. Prof. Dr. Ir. Sumantri Brojonegoro No. 1, Kota Bandar Lampung, Lampung, hp 081267717001, e-mail: handayanisri@fk.unila.ac.id

Received : 02 Juni 2026

Accepted : 10 Juni 2026

Published : 17 Juni 2026

ABSTRAK: Merokok dan paparan produk tembakau modern merupakan faktor risiko utama berbagai penyakit kronis melalui aktivasi stres oksidatif dan inflamasi sistemik. Asap rokok mengandung ribuan senyawa toksik yang meningkatkan pembentukan reactive oxygen species (ROS), menyebabkan disfungsi mitokondria, serta mengaktifasi jalur inflamasi nuclear factor-kappa B (NF- κ B) dan inflammasom NLRP3. Aktivasi jalur tersebut memicu produksi sitokin proinflamasi, memperkuat kerusakan jaringan, dan mempertahankan inflamasi kronis derajat rendah. Meskipun mekanisme ini telah diteliti pada rokok konvensional, pemahaman komprehensif mengenai kontribusi produk tembakau generasi baru seperti rokok elektronik serta implikasi terapeutiknya masih terbatas. Literature review ini bertujuan menguraikan secara sistematis peran aksis stres oksidatif–inflamasi dalam patogenesis penyakit terkait rokok, mencakup dampak produk tembakau generasi baru dan potensi strategi terapeutiknya. Penelitian menggunakan desain literature review berdasarkan pedoman PRISMA 2020 dengan sumber data dari Scopus, PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar; sebanyak 18 artikel yang diterbitkan pada tahun 2020–2026 dan memenuhi kriteria inklusi dianalisis. Hasil menunjukkan bahwa paparan asap rokok dan aerosol produk tembakau generasi baru mengaktifasi aksis stres oksidatif–inflamasi melalui peningkatan ROS, aktivasi NF- κ B, inflammasom NLRP3, dan pyroptosis, yang berdampak pada disfungsi endotel, aterosklerosis, gangguan metabolik, serta peningkatan biomarker inflamasi sistemik. Disimpulkan bahwa aksis stres oksidatif–inflamasi merupakan mekanisme utama yang menghubungkan paparan rokok dengan berbagai penyakit kronis, sekaligus menjadi target potensial strategi terapeutik berbasis antioksidan dan antiinflamasi.

Kata kunci: Inflamasi; Produk tembakau baru; Rokok; ROS; Stres oksidatif.

Oxidative Stress–Inflammation Axis in Smoking-Related Diseases: Molecular Mechanisms and Clinical Implications

ABSTRACT: Smoking and exposure to modern tobacco products are major risk factors for various chronic diseases through the activation of oxidative stress and systemic inflammation. Cigarette smoke contains thousands of toxic compounds that increase the formation of reactive oxygen species (ROS), cause mitochondrial dysfunction, and activate inflammatory pathways, including nuclear factor-kappa B (NF- κ B) and the NLRP3 inflammasome. Activation of these pathways triggers proinflammatory cytokine production, amplifies tissue damage, and sustains low-grade chronic inflammation. Although these mechanisms have been studied in conventional cigarettes, a comprehensive understanding of the contribution of novel tobacco products such as electronic cigarettes and their therapeutic implications remains limited. This literature review aims to systematically describe the role of the oxidative stress–inflammation axis in the pathogenesis of smoking-related diseases, encompassing the impact of novel tobacco products and potential therapeutic strategies. This study employed a literature review design based on the PRISMA 2020 guidelines, with data sourced from Scopus, PubMed, ScienceDirect, and Google Scholar; a total of 18 articles published between 2020 and 2026 that met the inclusion criteria were analysed. The findings indicate that exposure to cigarette smoke and aerosols from novel tobacco products activates the oxidative stress–inflammation axis through increased ROS, NF- κ B activation, NLRP3 inflammasome, and pyroptosis, resulting in endothelial

dysfunction, atherosclerosis, metabolic disorders, and elevated systemic inflammatory biomarkers. It is concluded that the oxidative stress–inflammation axis represents the primary mechanism linking tobacco exposure to various chronic diseases, while also serving as a potential target for antioxidant- and anti-inflammatory-based therapeutic strategies.

Keywords: Inflammation; New tobacco products; Oxidative stress; ROS; Smoking.

DOI : 10.23960/jka.v13i1.pp109-118

PENDAHULUAN

Merokok masih menjadi salah satu faktor risiko utama penyakit kronis di seluruh dunia. Menurut World Health Organization (WHO), konsumsi tembakau menyebabkan lebih dari 8 juta kematian setiap tahun dan berkontribusi signifikan terhadap beban penyakit kardiovaskular, paru, metabolik, dan keganasan. Paparan asap rokok tidak hanya berdampak lokal pada sistem pernapasan, tetapi juga memicu respons sistemik melalui aktivasi stres oksidatif dan inflamasi kronis derajat rendah.¹

Merokok merupakan faktor risiko kardiovaskular yang dapat dicegah dan berhubungan dengan disfungsi endotel, aterosklerosis, trombosis, dan gangguan perfusi jaringan. Pada tingkat vaskular, rokok menurunkan bioavailabilitas nitric oxide, meningkatkan superoksida, dan mempercepat aktivasi molekul adhesi sehingga leukosit lebih mudah berikatan dengan dinding pembuluh darah.^{2,3}

Asap rokok mengandung lebih dari 7.000 senyawa kimia, termasuk radikal bebas dan oksidan kuat yang secara langsung meningkatkan pembentukan reactive oxygen species (ROS). Ketidakseimbangan antara produksi ROS dan kapasitas sistem antioksidan tubuh menyebabkan stres oksidatif, yang berperan sebagai pemicu utama aktivasi jalur inflamasi. ROS diketahui mengaktifkan faktor transkripsi seperti nuclear factor-kappa B (NF- κ B), yang kemudian meningkatkan ekspresi sitokin proinflamasi seperti IL-6, TNF- α , dan IL-1 β . Interaksi antara stres oksidatif dan inflamasi membentuk suatu sirkuit biologis yang saling memperkuat dan mempertahankan keadaan inflamasi kronis.⁴

Di sisi lain, produk tembakau generasi baru tidak dapat dianggap bebas risiko. Review eksperimental dan klinis menunjukkan bahwa e-cigarette vaping juga memicu stres oksidatif, inflamasi, dan disfungsi endotel, terutama karena adanya tumpang tindih toksin reaktif seperti aldehida dalam aerosol dan asap rokok.^{5,6} Karena itu, kerusakan akibat rokok tidak hanya bersifat lokal pada paru, tetapi juga sistemik melalui aktivasi jalur redoks-sensitif dan inflamasi kronis yang berulang, sehingga relevan untuk penyakit kardiovaskular, pulmoner, dan metabolik.^{3,7}

Aktivasi inflamasi akibat merokok juga melibatkan inflammasome NLRP3 yang berperan dalam pematangan IL-1 β dan IL-18. Jalur ini terbukti signifikan dalam patogenesis penyakit paru seperti Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), di mana inflamasi kronis menyebabkan remodeling jalan napas dan destruksi jaringan alveolar.⁸ Selain itu, literatur terbaru tentang pyroptosis akibat pajanan rokok menunjukkan bahwa inflamasi terkait asap rokok tidak berhenti pada aktivasi sitokin, tetapi juga dapat berujung pada inflammasome-driven cell death yang memperluas kerusakan jaringan paru dan mempertahankan siklus inflamasi.⁹

Interaksi kompleks antara stres oksidatif dan inflamasi menunjukkan bahwa keduanya tidak bekerja secara terpisah, melainkan membentuk suatu "aksis" patofisiologis yang menjadi fondasi perkembangan berbagai penyakit terkait rokok. Meskipun hubungan antara merokok dan penyakit kronis telah lama diketahui, integrasi mekanisme molekuler dan implikasi klinis dalam satu kerangka konseptual masih memerlukan sintesis yang komprehensif.

Oleh karena itu, literature review ini bertujuan untuk menguraikan secara sistematis peran aksis stres oksidatif–inflamasi dalam patogenesis penyakit terkait rokok, menjelaskan mekanisme molekuler yang mendasarinya termasuk dampak produk tembakau baru, serta membahas implikasi klinis dan potensi strategi terapeutik yang dapat dikembangkan berdasarkan pemahaman mekanistik tersebut. Hasil kajian ini diharapkan dapat memperkaya bukti ilmiah mengenai mekanisme biologis penyakit terkait rokok, mengidentifikasi celah pengetahuan yang masih ada, serta menjadi dasar bagi pengembangan penelitian lanjutan dan intervensi klinis yang berorientasi pada pengendalian stres oksidatif dan respons inflamasi.

Metode

Penelitian ini menggunakan desain literature review berdasarkan pedoman PRISMA 2020 untuk mengevaluasi hubungan antara paparan asap rokok, stres oksidatif, inflamasi sistemik, dan penyakit kronis. Penelusuran literatur dilakukan pada basis data Scopus, PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar untuk artikel yang diterbitkan pada periode 2020–2026. Strategi pencarian menggunakan kombinasi kata kunci terkait merokok, produk tembakau, stres oksidatif, inflamasi, NF- κ B, inflammasom NLRP3, penyakit kardiovaskular, PPOK, gangguan metabolik, rokok elektronik, dan disfungsi endotel.

Kriteria inklusi mencakup penelitian asli, systematic review, scoping review, dan meta-analisis yang membahas hubungan merokok atau produk tembakau generasi baru dengan biomarker stres oksidatif dan inflamasi serta mekanisme molekuler yang mendasarinya. Kriteria eksklusi meliputi artikel non-ilmiah, editorial, commentary, studi duplikat, dan penelitian yang tidak mengintegrasikan aspek stres oksidatif dan inflamasi.

Seleksi literatur dilakukan melalui tahapan identifikasi, penyaringan judul dan abstrak, evaluasi teks lengkap, serta seleksi akhir berdasarkan kriteria yang telah ditetapkan. Dari keseluruhan artikel yang teridentifikasi, 18 artikel memenuhi syarat dan dianalisis dalam sintesis akhir. Pendekatan ini memungkinkan integrasi bukti molekuler dan klinis untuk menjelaskan peran aksis stres oksidatif–inflamasi sebagai mekanisme sentral pada penyakit terkait rokok, baik akibat rokok konvensional maupun produk tembakau generasi baru.

Hasil

Bagian hasil kajian ini meliputi tabel ringkasan artikel penelitian dan review terkini (2020–2026) yang membahas peran aksis stres oksidatif–inflamasi dalam penyakit terkait rokok, termasuk rokok konvensional dan produk tembakau generasi baru. Tabel memuat desain studi, populasi penelitian, biomarker yang diukur, serta temuan utama yang relevan dengan mekanisme molekuler dan implikasi klinis.

Pembahasan

Aktivasi Stres Oksidatif sebagai Pemicu Awal

Paparan asap rokok merupakan sumber utama radikal bebas eksogen yang secara langsung meningkatkan produksi reactive oxygen species (ROS) baik di tingkat lokal (paru) maupun sistemik. Asap rokok diketahui mengandung lebih dari 7.000 senyawa kimia, termasuk aldehid reaktif, quinon, dan logam transisi yang mampu menghasilkan radikal bebas melalui reaksi redoks berulang (redox cycling). Akumulasi ROS yang berlebihan menyebabkan ketidakseimbangan antara produksi oksidan dan kapasitas sistem antioksidan endogen seperti superoxide dismutase (SOD), catalase, dan glutathione peroxidase.

Tabel 1. Hasil *Literature Review*

No	Penulis	Biomarker Diukur	yang	Temuan Utama dan Relevansinya	Link Jurnal
1	Addisouky et al., 2024	ROS, NF-κB, Sitokin		Asap rokok mengaktifasi jalur redoks-inflamasi. Menjelaskan mekanisme molekuler ROS-NF-κB	https://doi.org/10.1186/s42269-024-01174-6
2	Khudhuret al., 2025	MDA, IL-8, Endothelin-1		Peningkatan stres oksidatif dan disfungsi vaskular. Menjelaskan bukti klinis hubungan ROS dan inflamasi	https://doi.org/10.1038/s41598-025-03075-8
3	Li et al., 2025	ROS, Marker imun		Paparan rokok mengubah respons imun & oksidatif. Menjelaskan integrasi inflamasi dan kerusakan jaringan	https://doi.org/10.1186/s12967-025-06258-z
4	Atagün et al., 2024	TAOC, TOS, MDA		Peningkatan stres oksidatif sistemik. Menjelaskan bukti biomarker redoks pada perokok	https://doi.org/10.54307/2024.NWMJ.71
5	Bin Abdulrahman et al., 2025	IL-6, IL-8, CRP		Peningkatan biomarker inflamasi. Validasi inflamasi sistemik akibat paparan nikotin	https://doi.org/10.3389/ijph.2025.1608885
6	Rahman et al., 2021	ROS, NLRP3, TNF-α		Aktivasi inflammasome akibat rokok. Menjelaskan peran NLRP3 dalam inflamasi kronis	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33401814/
7	Meity et al., 2023	e-NOS, VCAM-1, Aortic IMT		↓ e-NOS, ↑ VCAM-1, ↑ IMT setelah paparan asap rokok. Rokok memicu disfungsi endotel dan remodeling vaskular awal	https://doi.org/10.12688/f1000research.28375.4
8	Wicaksono (2024)	hs-CRP, IL-6		Disfungsi endotel & inflamasi vaskular. Menjelaskan bukti translasi klinis inflamasi sistemik	https://doi.org/10.21776/ub/hsj.2024.005.01.4
9	Hahad et al., 2023	NO bioavailability, molekul adhesi, superoksida		Rokok menurunkan NO, meningkatkan superoksida, dan mempercepat aktivasi molekul adhesi pada dinding vaskular	https://doi.org/10.1007/s00424-023-02805-z
10	Klein et al., 2023	NF-κB, sitokin, molekul adhesi endotel		Rokok konvensional dan produk tembakau generasi baru sama-sama mengaktifasi jalur redoks-sensitif yang memengaruhi fungsi endotel	https://doi.org/10.1007/s00424-023-02824-w
11	Colsoul et al., 2023	IL-6, penanda endotel, antioksidan endogen		Penghentian merokok memperbaiki biomarker disfungsi endotel, stres oksidatif, dan inflamasi dalam jangka pendek	https://doi.org/10.1111/eci.13996
12	Daiber et al., 2023	ROS vaskular, NO, stres oksidatif		Rokok elektronik juga memicu stres oksidatif dan disfungsi endotel, dengan efek vaskular	https://doi.org/10.1007/s00424-023-02813-z

			yang mendekati rokok konvensional	
13	Münzel et al., 2024	ROS, aldehida reaktif, biomarker vaskular	E-cigarette merupakan faktor risiko kardiovaskular yang nyata; aldehida reaktif dan nikotin berkontribusi pada kerusakan vaskular oksidatif	https://doi.org/10.1007/s00059-024-05278-7
14	Boss et al., 2024	IL-6, MMP-9, biomarker inflamasi	Penggunaan rokok elektrik jangka pendek meningkatkan biomarker inflamasi kardiovaskular pada dewasa sehat	https://doi.org/10.1002/iid3.1170
15	Ishida et al., 2024	Aterosklerosis, adheisi leukosit	ROS, Merokok berkontribusi terhadap aterosklerosis melalui penurunan NO, peningkatan ROS, dan aktivasi adheisi leukosit-endotel	https://doi.org/10.5551/jat.RV22015
16	Spicuzza et al., 2024	NO, stres oksidatif, inflamasi	Berhenti merokok memperbaiki fungsi endotel dan mengurangi penanda stres oksidatif serta inflamasi secara bertahap	https://doi.org/10.1111/eci.14126
17	Śniadach et al., 2025	MDA, 8-OHdG, IL-6, IL-8, CRP, TNF- α , MMP-9	Pengguna rokok klasik, elektrik, dan heated tobacco product sama-sama memperlihatkan perubahan biomarker proinflamasi dan oksidatif	https://doi.org/10.3390/ijms26051796
18	Pranindya-Sari et al., 2026	Inflammasome, pyroptosis, sitokin IL-1 β /IL-18	Paparan asap rokok memicu pyroptosis melalui aktivasi inflammasome, memperluas kerusakan paru dan mempertahankan siklus inflamasi	https://doi.org/10.1093/ntr/ntaf140

Review molekuler oleh Addissouky menjelaskan bahwa asap rokok memicu stres oksidatif persisten melalui pembentukan ROS berlebihan dan gangguan sistem pertahanan antioksidan endogen, yang selanjutnya mengganggu homeostasis redoks seluler dan memicu aktivasi jalur inflamasi berbasis redoks seperti NF- κ B dan MAPK. Aktivasi ini tidak hanya meningkatkan ekspresi sitokin proinflamasi (IL-6, TNF- α), tetapi juga memperkuat proses apoptosis dan disfungsi mitokondria, sehingga memperluas kerusakan jaringan.⁴

Secara molekuler, ROS berfungsi sebagai second messenger yang mengoksidasi residu sistein pada protein regulator sinyal, termasuk inhibitor κ B (I κ B), sehingga memungkinkan translokasi NF- κ B ke nukleus

dan peningkatan transkripsi gen proinflamasi. Selain itu, stres oksidatif mitokondria dapat memicu pelepasan damage-associated molecular patterns (DAMPs) yang memperkuat respons imun bawaan dan mempertahankan inflamasi kronis derajat rendah.^{2,7}

Bukti klinis memperkuat temuan molekuler tersebut. Studi cross-sectional oleh Khudhur pada tahun 2025 menunjukkan bahwa perokok berat memiliki peningkatan signifikan kadar malondialdehid (MDA) sebagai marker peroksidasi lipid, serta endothelin-1 dibandingkan non-perokok. Peningkatan MDA mencerminkan kerusakan membran sel akibat peroksidasi lipid, sedangkan peningkatan endothelin-1 menunjukkan aktivasi respons vasokonstriktif dan gangguan bioavailabilitas nitric oxide (NO). ROS diketahui menginaktivasi NO melalui

pembentukan peroxynitrite, yang memperburuk disfungsi endotel dan meningkatkan risiko aterosclerosis.¹⁰

Secara konseptual, temuan-temuan tersebut menegaskan bahwa ketidakseimbangan redoks merupakan langkah awal dalam pembentukan aksis stres oksidatif–inflamasi. ROS bertindak sebagai penghubung antara paparan toksik rokok dan aktivasi respons imun inflamasi, membentuk positive feedback loop yang mempercepat progresi penyakit kronis seperti penyakit kardiovaskular, COPD, dan gangguan metabolik.

Aktivasi Jalur Inflamasi: NF- κ B, Inflammasome, dan Pyroptosis

Aktivasi nuclear factor-kappa B (NF- κ B) merupakan salah satu mekanisme kunci yang menjembatani stres oksidatif dengan respons inflamasi kronis akibat paparan rokok. ROS yang dihasilkan dari komponen toksik asap rokok berperan sebagai mediator sinyal intraseluler yang mengoksidasi protein regulator, termasuk inhibitor κ B (I κ B). Oksidasi dan degradasi I κ B memungkinkan translokasi NF- κ B ke dalam nukleus, sehingga meningkatkan transkripsi gen proinflamasi seperti IL-6, TNF- α , COX-2, dan ICAM-1.

Temuan terbaru menegaskan bahwa paparan rokok tidak hanya meningkatkan produksi ROS, tetapi juga mempertahankan sinyal inflamasi melalui faktor transkripsi yang sensitif terhadap redoks, sehingga menciptakan kondisi inflamasi sistemik kronis derajat rendah. Pada jaringan paru, peningkatan sitokin proinflamasi memicu infiltrasi neutrofil dan makrofag, mempercepat kerusakan alveolar dan remodeling saluran napas.^{4,7}

Selain jalur NF- κ B, kompleks inflammasome NLRP3 (NOD-like receptor pyrin domain-containing 3) juga memainkan peran penting dalam amplifikasi respons inflamasi. Inflammasome merupakan kompleks multiprotein sitoplasmik yang mengaktifasi caspase-1, yang selanjutnya memproses pro-

IL-1 β dan pro-IL-18 menjadi bentuk aktifnya. Rahman et al. (2021),¹¹ melaporkan bahwa paparan asap rokok dapat mengaktifasi inflammasome NLRP3 melalui mekanisme stres oksidatif mitokondria, yang berujung pada peningkatan IL-1 β dan IL-18 serta berkontribusi terhadap progresi COPD.

Temuan terbaru oleh Pranindya memperluas pemahaman ini dengan mengungkap bahwa inflamasi terkait paparan rokok tidak berhenti pada aktivasi sitokin konvensional, tetapi dapat berujung pada pyroptosis suatu bentuk kematian sel inflamatoris yang dipicu oleh inflammasome. Pyroptosis memperluas kerusakan jaringan paru secara signifikan dan mempertahankan siklus inflamasi yang sulit dihentikan tanpa intervensi penghentian paparan. Dengan demikian, aksis ROS – NF- κ B – inflammasome – pyroptosis, membentuk positive feedback loop yang menjelaskan mengapa paparan rokok berkepanjangan menghasilkan progresivitas penyakit yang persisten.⁹

Dampak pada Sistem Kardiovaskular

Disfungsi endotel merupakan manifestasi kunci dari aktivasi aksis stres oksidatif–inflamasi pada perokok. Endotel vaskular sangat sensitif terhadap ketidakseimbangan redoks karena bergantung pada bioavailabilitas nitric oxide (NO) untuk mempertahankan vasodilatasi, inhibisi agregasi trombosit, dan homeostasis vaskular. Peningkatan ROS akibat paparan rokok menyebabkan inaktivasi NO melalui pembentukan peroxynitrite (ONOO⁻), sehingga memicu vasokonstriksi, stres oksidatif sekunder, dan aktivasi jalur inflamasi.^{2,3}

Review human studies menunjukkan bahwa merokok secara konsisten memicu penurunan vasodilatasi, peningkatan tekanan oksidatif, dan perubahan hemostasis.² Sementara ada temuan lainnya menunjukkan bahwa paparan rokok mempercepat oksidasi low-density lipoprotein (oxLDL) dan meningkatkan ekspresi molekul adhesi endotel seperti VCAM-1 dan ICAM-1, yang

memfasilitasi adhesi leukosit pada dinding vaskular. Proses ini mempercepat pembentukan plak aterosklerotik dan meningkatkan risiko kejadian kardiovaskular.¹²

Temuan klinis oleh Khudhur et al. (2025),¹⁰ memperkuat bukti tersebut dengan melaporkan peningkatan signifikan endothelin-1, IL-8, dan MDA pada perokok berat, yang mencerminkan integrasi stres oksidatif dan inflamasi dalam patogenesis penyakit kardiovaskular. IL-8 berperan dalam kemotaksis neutrofil, sedangkan endothelin-1 merupakan vasokonstriktor kuat yang berkontribusi terhadap hipertensi dan remodeling vaskular. Wicaksono (2024),¹³ juga mengkonfirmasi bahwa peningkatan IL-6 pada perokok aktif berkorelasi dengan disfungsi endotel yang diukur melalui flow-mediated dilatation.

Kabar baiknya, sejumlah studi menunjukkan bahwa sebagian perubahan biomarker tersebut dapat mulai membaik setelah berhenti merokok. Pada studi kohort mereka menemukan bahwa pada periode abstinensi singkat, kadar IL-6, penanda aktivasi endotel, dan beberapa antioksidan endogen bergerak ke arah perbaikan.¹⁴ Temuan ini diperkuat dengan temuan yang menunjukkan bahwa penghentian merokok memperbaiki fungsi endotel dan mengurangi penanda stres oksidatif serta inflamasi secara bertahap, menandakan bahwa penghentian merokok tetap menjadi intervensi utama yang paling rasional.¹⁵

Dampak pada Sistem Imun dan Onkogenesis

Selain dampak vaskular, aksis stres oksidatif–inflamasi juga berperan dalam modulasi sistem imun dan proses karsinogenesis. ROS dalam kadar tinggi dapat menyebabkan kerusakan DNA melalui pembentukan lesi oksidatif seperti 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG), yang meningkatkan risiko mutasi dan instabilitas genomik.

Studi translasi oleh Li pada pasien kanker kepala dan leher menunjukkan bahwa

paparan asap rokok mendorong perubahan respons stres oksidatif dan disregulasi imun. Penelitian tersebut mengidentifikasi perubahan ekspresi gen yang berkaitan dengan jalur stres oksidatif dan regulasi imun, yang berasosiasi dengan progresi tumor dan respons terapi yang lebih buruk. Disregulasi imun akibat stres oksidatif melibatkan peningkatan sitokin proinflamasi serta gangguan fungsi sel T dan sel NK, yang berperan dalam pengawasan imun terhadap sel tumor. Inflamasi kronis menciptakan mikrolingkungan tumor (tumor microenvironment) yang mendukung proliferasi sel kanker, angiogenesis, dan resistensi apoptosis.¹⁶

Produk Tembakau Generasi Baru: Rokok Elektrik, Shisha, dan Heated Tobacco

Literatur 2023–2025 menunjukkan bahwa rokok elektrik dan produk tembakau generasi baru tidak sekadar versi 'lebih aman' dari rokok konvensional. Review komparatif pada hewan dan manusia menemukan bahwa vaping tetap menyebabkan stres oksidatif, inflamasi, dan disfungsi endotel; dalam sejumlah model, kerusakan vaskularnya dapat mendekati rokok konvensional, terutama bila nikotin hadir dalam aerosol.^{5,6}

Dari sudut pandang mekanistik, aldehida reaktif seperti formaldehida dan acrolein, bersama partikel ultrahalus dan berbagai senyawa toksik lain, berperan dalam memperkuat kerusakan oksidatif. Karena itu, pergeseran dari rokok konvensional ke produk tembakau baru belum tentu menghilangkan aksis patofisiologis stres oksidatif–inflamasi, hanya mengubah profil paparannya. Scoping review oleh Boss pada 2024 menemukan bahwa penggunaan rokok elektrik jangka pendek dapat meningkatkan biomarker inflamasi kardiovaskular seperti IL-6 dan MMP-9 pada dewasa sehat, sehingga pemantauan biologis tetap relevan pada populasi pengguna produk tembakau alternatif.¹⁷

Biomarker Stres Oksidatif dan Inflamasi Sistemik

Evaluasi biomarker inflamasi dan stres oksidatif menjadi komponen penting dalam memahami dampak sistemik paparan rokok. Biomarker yang paling sering dibahas dalam literatur mutakhir mencakup MDA, 8-OHdG, IL-6, IL-8, CRP, TNF- α , dan MMP-9. Review biomarker terbaru oleh Śniadach et al. (2025),¹⁸ menunjukkan bahwa pengguna rokok klasik, rokok elektrik, dan heated tobacco product sama-sama dapat memperlihatkan perubahan pada biomarker proinflamasi dan penanda stres oksidatif, walaupun pola dan besarnya efek dapat berbeda antarproduk dan durasi paparan.

Meta-analisis terbaru menunjukkan peningkatan signifikan IL-6, IL-8, dan C-reactive protein (CRP) pada pengguna rokok elektrik dibandingkan kontrol, menegaskan bahwa paparan nikotin tetap memicu inflamasi sistemik meskipun tanpa proses pembakaran tembakau.¹⁹ Atagün pada tahun 2024 juga menunjukkan bahwa perokok dengan periodontitis memiliki peningkatan total oxidative stress (TOS) dan penurunan total antioxidant capacity (TAOC), yang mencerminkan gangguan homeostasis redoks sistemik.²⁰

Penggunaan biomarker secara kombinatif lebih informatif daripada hanya mengandalkan satu marker tunggal, terutama bila tujuan klinisnya adalah stratifikasi risiko dan monitoring respons intervensi. Secara klinis, biomarker tersebut berpotensi digunakan sebagai indikator risiko, alat monitoring progresivitas penyakit, serta evaluasi respons terhadap intervensi seperti terapi antioksidan atau program berhenti merokok.^{10,18}

Kesimpulan

Aksis stres oksidatif–inflamasi berperan sebagai mekanisme utama yang menghubungkan paparan rokok, baik rokok konvensional maupun produk tembakau generasi baru, dengan perkembangan berbagai penyakit kronis melalui aktivasi jalur molekuler yang memicu kerusakan seluler, disfungsi endotel, dan respons inflamasi persisten, sehingga pemahaman terhadap mekanisme ini

penting sebagai dasar pengembangan strategi pencegahan dan terapi penyakit terkait rokok. Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan desain kohort prospektif dan uji klinis untuk memperkuat bukti mengenai peran aksis stres oksidatif–inflamasi serta mengevaluasi efektivitas intervensi yang menargetkan jalur tersebut, disertai penguatan program penghentian merokok dan edukasi mengenai risiko penggunaan produk tembakau generasi baru sebagai upaya pencegahan penyakit kronis.

Daftar Pustaka

1. World Health Organization. (2025). Tobacco. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>
2. Hahad, O., Kuntic, M., Kuntic, I., Daiber, A., & Münzel, T. (2023). Tobacco smoking and vascular biology and function: Evidence from human studies. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 475, 797–805. <https://doi.org/10.1007/s00424-023-02805-z>
3. Ishida, M., Sakai, C., Kobayashi, Y., & Ishida, T. (2024). Cigarette smoking and atherosclerotic cardiovascular disease. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 31(3), 189–200. <https://doi.org/10.5551/jat.RV22015>
4. Addissouky, T. A., El Sayed, I. E. T., Ali, M. M. A., et al. (2024). Oxidative stress and inflammation: Elucidating mechanisms of smoking-attributable pathology for therapeutic targeting. *Bulletin of the National Research Centre*, 48, 16. <https://doi.org/10.1186/s42269-024-01174-6>
5. Daiber, A., Kuntic, M., Oelze, M., Hahad, O., & Münzel, T. (2023). E-cigarette effects on vascular function in animals and humans. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 475, 783–796. <https://doi.org/10.1007/s00424-023-02813-z>
6. Münzel, T., Kuntic, M., Stamm, P., & Daiber, A. (2024). E-cigarettes and vaping, new spotlight on smoking as an old

- cardiovascular risk factor? *Herz*, 49(6), 441–447.
<https://doi.org/10.1007/s00059-024-05278-7>
7. Klein, J., Diaba-Nuhoho, P., Giebe, S., Brunssen, C., & Morawietz, H. (2023). Regulation of endothelial function by cigarette smoke and next-generation tobacco and nicotine products. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 475(7), 835–844.
<https://doi.org/10.1007/s00424-023-02824-w>
 8. Chandimali, N., Bak, S. G., Park, E. H., et al. (2025). Free radicals and their impact on health and antioxidant defenses: A review. *Cell Death Discovery*, 11, 19.
<https://doi.org/10.1038/s41420-024-02278-8>
 9. Pranindya-Sari, A., Reviono, Susanto, A. D., Indarto, D., & Dirgahayu, P. (2026). Pyroptosis: An inflammatory response to toxic effect of cigarette exposure. *Nicotine & Tobacco Research*, 28(3), 328–339.
<https://doi.org/10.1093/ntr/ntaf140>
 10. Khudhur, Z. O., Smail, S. W., Awla, H. K., Ahmed, G. B., Khdhir, Y. O., Amin, K., & Janson, C. (2025). The effects of heavy smoking on oxidative stress, inflammatory biomarkers, vascular dysfunction, and hematological indices. *Scientific Reports*, 15, 18251.
<https://doi.org/10.1038/s41598-025-03075-8>
 11. Rahman, I., et al. (2021). NLRP3 inflammasome activation in cigarette smoke-induced pulmonary inflammation and disease. *Pharmacology & Therapeutics*, 219, 107700.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33401814/>
 12. Meity A, Santoso A, Hermawan HO et al. Acute effects of cigarette smoke on Endothelial Nitric Oxide synthase, vascular cell adhesion molecule 1 and aortic intima media thickness [version 4; peer review: 2 approved]. *F1000Research* 2023, 10:396.
<https://doi.org/10.12688/f1000research.28375.4>
 13. Wicaksono, A., Kurnianingsih, N., Tjahjono, C. T., Widito, S., Yogibuana Swastikaputri, V., & Wihastuti, T. A. (2024). Interleukin-6 (IL-6) as a marker of endothelial dysfunction confirmed using flow mediated dilatation in active smokers. *Heart Science Journal*, 5(1), 14–17.
<https://doi.org/10.21776/ub/hsj.2024.005.01.4>
 14. Colsoul, M.-L., Goderniaux, N., Onorati, S., Dupuis, S., Jamart, J., Vanpee, D., Berlin, I., & Galanti, L. (2023). Changes in biomarkers of endothelial function, oxidative stress, inflammation and lipids after smoking cessation: A cohort study. *European Journal of Clinical Investigation*, 53(8), e13996.
<https://doi.org/10.1111/eci.13996>
 15. Spicuzza, L., Morjaria, J. B., & Polosa, R. (2024). Clinical relevance of endothelial function, oxidative stress and inflammation after smoking cessation. *European Journal of Clinical Investigation*, 54(3), e14126.
<https://doi.org/10.1111/eci.14126>
 16. Li, Y., Yadollahi, P., Essien, F. N., et al. (2025). Tobacco smoke exposure is a driver of altered oxidative stress response and immunity in head and neck cancer. *Journal of Translational Medicine*, 23, 403.
<https://doi.org/10.1186/s12967-025-06258-z>
 17. Boss, S., Bertolio, M., & Lipke, L. (2024). Inflammatory biomarker changes in healthy adults secondary to electronic cigarette use: A scoping review. *Immunity, Inflammation and Disease*, 12(2), e1170.
<https://doi.org/10.1002/iid3.1170>
 18. Śniadach, J., Kicman, A., Michalska-Falkowska, A., Jończyk, K., & Waszkiewicz, N. (2025). Changes in concentration of selected biomarkers of exposure in users of classic cigarettes, e-cigarettes, and heated tobacco products: A narrative

- review. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(5), 1796. <https://doi.org/10.3390/ijms26051796>
19. Bin Abdulrahman, K. A., Bin Abdulrahman, A. K., & Anwer, R. (2025). Inflammatory and carcinogenic biomarker signatures in e-cigarette users: A comprehensive meta-analysis of ~24,000 adults. *International Journal of Public Health*, 70, 1608885. <https://doi.org/10.3389/ijph.2025.1608885>
20. Atagün, Ö. S., Baltacıoğlu, E., Alver, A., Balaban Yücesan, F., Yuva, P., Aslan Kehribar, M., et al. (2024). Effects of smoking on local and systemic oxidative stress markers in individuals with periodontitis. *Northwestern Medical Journal*, 4(4), 195–200. <https://doi.org/10.54307/2024.NWMJ.71>