

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu penyakit tidak menular (PTM) yang menjadi masalah secara nasional hingga global yang dapat menimbulkan masalah kesehatan lainnya seperti gagal ginjal, kaki diabetes, bahkan hingga penyakit jantung dan stroke (*Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2013*). Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018 prevalensi PTM termasuk diabetes mengalami kenaikan jika dibandingkan dengan data Riskesdas 2013 (*Kemkes.go.id, 2018*). Berdasarkan International Diabetes Federation (IDF), lebih dari 371 juta orang di dunia yang berumur 20 hingga 79 tahun memiliki diabetes. Adapun Indonesia berada pada urutan ke-7 dengan prevalensi diabetes tertinggi, di bawah China, India, USA, Brazil, Rusia, dan Mexico (*Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2013*). Pasien DM memiliki kemungkinan prevalensi gangguan mukosa yang lebih tinggi berhubungan dengan imunosupresi kronis, penyembuhan tertunda, dan atau hipofungsi saliva (*Mauri-Obradors et al., 2017*). Salah satu gangguan mukosa ini merupakan lesi pada rongga mulut, beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa pasien diabetes melitus memiliki prevalensi sebesar 80% mengalami lesi pada rongga mulut (*Silva et al., 2015*).

Lesi pada rongga mulut telah lama diketahui menjadi tanda-tanda adanya gangguan sistemik (Sunil *et al.*, 2013). Lesi pada mukosa rongga mulut merupakan kejadian yang sangat sering ditemukan pada praktik dokter gigi, selain sebagai tanda dari penyakit sistemik, salah satu penyebab terjadinya lesi pada mukosa rongga mulut yang paling umum adalah trauma. Trauma yang dapat menyebabkan lesi pada mukosa rongga mulut dapat berupa trauma fisik, kimia, maupun termal. Trauma iatrogenik selama perawatan gigi atau prosedur lain yang melibatkan rongga mulut merupakan contoh trauma fisik yang dapat menyebabkan lesi traumatik pada rongga mulut. Penggunaan bahan kimia selama perawatan gigi atau makanan panas yang mengenai mukosa merupakan contoh penyebab trauma kimia dan termal yang juga dapat menyebabkan lesi traumatik. Lesi traumatik dapat berupa dan bermanifestasi menjadi berbagai macam bentuk. Adanya lesi traumatik pada mukosa rongga mulut dapat sangat mengganggu fungsi rongga mulut (Anura, 2014).

Rongga mulut dilapisi oleh mukosa yang terdiri dari epitel dan lamina propria, serta jaringan ikat di submukosa (Rahmawati *et al.*, 2018). Fungsi lapisan mukosa mulut adalah untuk melindungi jaringan di bawahnya dari kerusakan mekanis dan penetrasi mikroorganisme serta bahan toksik dari orofaring. Rongga mulut terkadang mencerminkan kesehatan seseorang. Perubahan pada lapisan mulut dapat mengungkapkan penyakit sistemik, termasuk diabetes (C. A. Squier &

Kremer, 2001). Rongga mulut, sebagai bagian integral dari tubuh, juga sering mengalami trauma dalam menjalankan fungsinya baik sengaja maupun tidak sengaja yang dapat menyebabkan luka pada mukosa mulut (Adriani, *et al.*, 2012). Adanya luka ini akan menimbulkan terjadinya proses penyembuhan luka.

Penyembuhan luka merupakan proses dimana jaringan yang rusak dikembalikan ke keadaan normal, yaitu terdapat kontraksi luka yang merupakan proses penyempitan area luka. Hal ini tergantung pada kemampuan perbaikan jaringan, jenis dan tingkat kerusakan, dan kesehatan umum (Nayak *et al.*, 2006). Penyembuhan luka pada mukosa oral terdiri atas serangkaian berurutan yang memungkinkan terjadinya penutupan pada jaringan yang rusak serta memiliki karakteristik yaitu laju penyembuhan luka yang cepat disertai dengan kemampuan untuk menyembuhkan dengan bekas luka yang minimal. Meskipun mukosa oral memiliki kemampuan penyembuhan luka yang sangat baik, fungsi-fungsi ini dapat diubah oleh penyakit dan kondisi tertentu seperti penuaan, merokok, dan penyakit diabetes. Beberapa faktor yang menyebabkan terjadinya penyembuhan luka pada pasien diabetes menjadi lebih lambat diantaranya yaitu terjadinya keterlambatan migrasi sel epitel, penurunan regenerasi jaringan ikat, dan peningkatan peradangan (Bergmeier, 2018). Proses penyembuhan luka terdiri atas fase hemostasis, inflamasi, proliferasi dan remodeling jaringan, dimana

fase-fase tersebut saling berhubungan antara satu dengan lainnya (Glim *et al.*, 2013).

Makrofag merupakan sel yang termasuk kunci dalam menentukan hasil penyembuhan luka (Bagchi *et al.*, 2020). Dalam penyembuhan luka, makrofag memiliki peran pada fase inflamasi dan fase proliferasi yang berfungsi sebagai sel yang akan memfagosit daerah luka serta membersihkan debris. Sel ini akan meningkat saat fase inflamasi terjadi dan menurun saat fase proliferasi dimana saat luka akan menutup (Pi *et al.*, 2015). Peran makrofag pada proses fagositosis yaitu sebagai proses imunologi non-spesifik terhadap antigen (H. S. Budi *et al.*, 2017). Makrofag juga bertanggung jawab pada sekresi *growth factor* yang akan diperlukan untuk membentuk neovaskuler, proliferasi, migrasi fibroblas, dan epitelisasi dalam fase penyembuhan luka (Prasetyo *et al.*, 2010). Proses penyembuhan luka yang normal memiliki sistem yang menyeimbangkan peradangan dengan remodeling jaringan sehingga memungkinkan penyembuhan yang memadai, sedangkan pada pasien diabetes, keseimbangan terganggu karena terjadi peradangan yang berlebihan yang tidak terkontrol hingga dapat merusak jaringan (Bagchi *et al.*, 2020). Diabetes menyebabkan terganggunya fungsi makrofag yaitu aktivitas fagositosis dan menghasilkan sitokin proinflamasi tingkat tinggi sehingga menjadi faktor penyebab dasar terjadinya peradangan kronis pada luka pasien diabetes (Khanna *et al.*, 2010).

Segala sesuatu yang diciptakan Allah di muka bumi ini tidaklah ada yang sia-sia, termasuk tumbuhan yang memiliki bermacam – macam jenis. Sebagaimana firman Allah SWT dalam Q.S. As-Syu'araa ayat 7 - 8 :

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ ﴿٧﴾

إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَةً لِّمَنْ هُمْ مُؤْمِنِينَ ﴿٨﴾

Artinya :

“Dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya Kami tumbuhkan di bumi itu berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik?” (7) “Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar terdapat suatu tanda kekuasaan Allah. Dan kebanyakan mereka tidak beriman” (8)

Ayat di atas menjelaskan bahwa Allah SWT telah menciptakan berbagai jenis tumbuhan yang merupakan suatu fenomena alam yang harus diperhatikan dan dipelajari untuk dapat dimanfaatkan bagi kesejahteraan manusia. Manusia sebagai makhluk ciptaan-Nya yang memiliki akal dan pikiran, dapat mempelajari dan memanfaatkan tumbuh-tumbuhan untuk kehidupan, salah satunya dengan memanfaatkan tumbuhan sebagai obat.

Indonesia merupakan negara tropis yang kaya akan keanekaragaman hayati. Hal ini menjadikan Indonesia kaya akan beragam jenis tumbuhan herbal yang dapat dimanfaatkan dan dikembangkan sebagai obat

tradisional (Novianti, 2020). Obat tradisional digunakan sebagai obat alternatif karena lebih murah dan juga dipercaya lebih aman (Dewot, 2007). Salah satu obat tradisional yang banyak dikenal adalah tumbuhan kayu manis (*Cinnamomum burmanii*). Indonesia merupakan salah satu negara terbesar penghasil kayu manis, yaitu menghasilkan sebanyak 92.900 ton kayu manis pada tahun 2011 (Khasanah *et al.*, 2017). Kayu manis (*Cinnamomum burmanii*) memiliki banyak kandungan yang bermanfaat dalam mempercepat proses penyembuhan luka seperti saponin, flavonoid, dan tanin yang mana dapat merangsang pembentukan fibroblas, serta sifat antibakteri, anti inflamasi, dan antioksidan (Audrey *et al.*, 2014). Kayu manis juga memiliki kandungan *cinnamaldehyde*, yaitu senyawa antioksidan potensial yang memiliki kemampuan menarik radikal bebas, hal ini berhubungan dengan fase inflamasi pada proses penyembuhan luka (Vavata, M. L. *et al.*, 2019). *Cinnamaldehyde* dapat bertindak sebagai regulator yang kuat dari respon imun yang dimediasi monosit atau makrofag (B. H. Kim *et al.*, 2010). Kayu manis pada pasien diabetes memiliki manfaat untuk menurunkan kadar gula darah yang berasal dari kandungan eugenol dan polifenol (Azmaina *et al.*, 2021). Kayu manis (*Cinnamomum burmanii*) juga diketahui memiliki potensi sebagai imunostimulasi ditandai dengan adanya peningkatan *Granulocyte Receptor* (GR-1) yang mengekspresikan interferon- γ (IFN- γ) dan jumlah fagosit sel makrofag (Ts *et al.*, 2015).

Pada penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, didapatkan hasil bahwa ekstrak kayu manis (*Cinnamomum burmanii*) dapat membantu proses penyembuhan luka pada tikus normal secara efektif. Berdasarkan uraian sebelumnya, penelitian ini akan meneliti tentang pengaruh ekstrak kayu manis (*Cinnamomum burmanii*) pada proses penyembuhan luka yang dilihat dari jumlah sel makrofag pada luka mukosa oral tikus diabetes.

B. Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah: Apakah terdapat pengaruh ekstrak kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap jumlah sel makrofag pada proses penyembuhan luka di mukosa oral pada tikus diabetes?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) pada proses penyembuhan luka di mukosa oral pada tikus diabetes.

2. Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh ekstrak kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap

jumlah sel makrofag pada proses penyembuhan luka di mukosa oral pada tikus diabetes.

D. Manfaat Penelitian

1. Bagi Peneliti

Penelitian ini dapat menjadi pengetahuan khususnya tentang kandungan dan manfaat pada ekstrak kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) dalam proses penyembuhan luka pada mukosa oral.

2. Bagi Masyarakat

Sebagai tambahan pengetahuan kepada masyarakat bahwa ekstrak kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) dapat menjadi alternatif obat herbal dalam penyembuhan luka pada mukosa oral.

3. Bagi Ilmu pengetahuan

Sebagai pengetahuan dan bahan kajian dalam kedokteran gigi terkait kandungan dan manfaat yang terdapat pada kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) pada proses penyembuhan luka mukosa mulut sehingga dapat menjadi acuan untuk penelitian selanjutnya dan pengembangan ilmu kedokteran gigi.

4. Bagi Dokter Gigi

Sebagai tambahan informasi terkait pilihan alternatif yang bisa digunakan dan melanjutkan penelitian ke fase uji klinis pada

manusia mengenai peran ekstrak kayu manis (*Cinnamomum burmanii*) terhadap proses penyembuhan luka mukosa mulut.

E. Keaslian penelitian

Beberapa penelitian yang pernah dilakukan sebelumnya untuk dijadikan acuan pada penelitian ini, antara lain :

1. Penelitian dengan judul “Efektivitas Pemberian Ekstrak Jahe Merah (*Zingiber officinale*) Terhadap Jumlah Sel Fibroblas Dalam Proses Penyembuhan Ulkus Pada Mukosa Mulut Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*)” yang dilakukan oleh Prima Agusmawanti pada tahun 2016 bertujuan untuk mengetahui pengaruh dari pemberian ekstrak jahe merah (*Zingiber officinale*) terhadap jumlah sel fibroblas dalam proses penyembuhan ulkus pada mukosa tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*). Penelitian ini menggunakan sampel 24 ekor tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang dilukai menggunakan larutan H₂O₂ konsentrasi 30% selama 2x1 hari menggunakan mikrobrush dengan diameter 2 mm pada daerah mukosa labial rahang bawah. Sampel dibagi menjadi 4 kelompok, kelompok 1 untuk kelompok tanpa perlakuan, kelompok 2 diberi perlakuan aplikasi gel ekstrak jahe 4%, kelompok 3 diberi perlakuan aplikasi gel ekstrak jahe 8%, dan kelompok 4 diberi perlakuan dengan aplikasi *alocclair gel*. Pengolesan bahan uji dilakukan selama 3 hari dan tikus di bunuh pada hari ke-4 setelah perlakuan dengan cara euthanasia menggunakan chloroform. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian gel ekstrak jahe

merah (*Zingiber officinale*) efektif terhadap jumlah sel fibroblas pada proses penyembuhan ulkus pada mukosa mulut tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*). Persamaan penelitian ini dengan penelitian yang akan digunakan adalah jenis luka dan bahan yang digunakan untuk induksi luka pada sampel, sedangkan perbedaan penelitian ini dengan penelitian yang akan dilakukan adalah jenis ekstrak yang digunakan, metode yang digunakan untuk membunuh hewan coba, dan variabel terpengaruh.

2. Penelitian dengan judul “Efektivitas Ekstrak Kunyit (*Curcuma domestica*) Terhadap Jumlah Sel Makrofag dan Diameter Pada Lesi Ulkus Traumatikus” oleh Arisonya *et al.*, pada tahun 2014 bertujuan untuk mengetahui efektivitas kunyit (*Curcuma domestica*) terhadap ulserasi mukosa mulut *Rattus norvegicus* secara *in vivo*. Penelitian ini menggunakan 40 ekor tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang dibagi dalam 2 kelompok, yaitu kelompok 1 merupakan kelompok kontrol negatif dengan pemberian *aquades* dan kelompok 2 merupakan kelompok perlakuan dengan pemberian ekstrak kunyit (*Curcuma domestica*). Tiap kelompok masing-masing berjumlah 5 ekor dan tiap hewan dilakukan perlakuan pada mukosa labial dengan larutan hidrogen peroksida (H_2O_2) 30%. Perlakuan pada hewan coba diberikan selama 10 hari, 5 ekor tikus pada tiap kelompok pada hari ke-1 diukur diameter ulkusnya lalu dimatikan kemudian dibiopsi dan dibuat preparat histologi. Sisa tikus dimatikan pada hari ke-3, 7, dan

- 10 dan dilakukan biopsi serta dibuat preparat histologi dengan pewarnaan hematoxilin eosin yang akan diamati dengan mikroskop cahaya perbesaran 400x dan 100x berdasarkan lima lapang pandang. Hasil penelitian ini menunjukkan jumlah makrofag pada kelompok perlakuan ekstrak kunyit lebih banyak dan ukuran diameter ulkus yang lebih kecil. Persamaan penelitian ini dengan penelitian yang akan dilakukan adalah variabel terpengaruh, jenis hewan coba, daerah dan larutan yang digunakan untuk induksi luka, serta jenis pewarnaan yang digunakan, sedangkan perbedaan penelitian ini dengan penelitian yang akan dilakukan adalah variabel pengaruh penelitian.
3. Penelitian dengan judul “Peningkatan Jumlah Fibroblas pada Proses Penyembuhan Luka Sayatan Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) setelah pemberian ekstrak kayu manis (*Cinnamomum burmanii*)“ yang dilakukan oleh Audrey *et al.*, pada tahun 2014 bertujuan untuk melihat peningkatan jumlah fibroblas pada proses penyembuhan luka sayatan tikus Wistar setelah pemberian ekstrak kayu manis. Dalam penelitian ini menggunakan sampel 32 ekor tikus Wistar jantan (*Rattus norvegicus*) yang dibagi menjadi kelompok kontrol, yaitu hewan tidak diberi perlakuan apapun dan kelompok perlakuan, yaitu diberikan gel ekstrak kayu manis 20% secara topikal menggunakan *cotton bud* 1 kali per hari, masing-masing dilihat pada hari ke-5 dan 7. Ekstrak kayu manis didapatkan dengan metode maserasi dan basis gel yang digunakan yaitu basis gel CMC Na. Hasil penelitian ini menunjukkan

bahwa terdapat peningkatan jumlah fibroblas pada penyembuhan luka sayatan tikus Wistar setelah pemberian ekstrak kayu manis. Persamaan penelitian ini dengan penelitian yang akan dilakukan adalah variabel pengaruh, metode ekstraksi, dan *gelling agent* yang digunakan, sedangkan perbedaan penelitian ini dengan yang akan dilakukan adalah variabel terpengaruh, konsentrasi ekstrak kayu manis yang digunakan, dan waktu evaluasi jaringan.