

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Mukosa mulut merupakan lapisan jaringan pada rongga mulut yang berperan sebagai penghalang fisik garda terdepan dari paparan patogen, peptida asing, protein dan antigen dari makanan (Qin *et al.*, 2017; Waasdorp *et al.*, 2021). Epitel mukosa mulut mencakup 2 lapisan, yaitu epitel skuamosa berlapis pada bagian terluarnya dan lamina propria pada bagian yang lebih dalam. Interaksi antara pembentukan sel epitel dan deskuamasi memiliki dampak besar pada jaringan mukosa karena laju pembentukan sel harus sejalan dengan laju deskuamasi agar homeostasis epitel terjadi. Deskuamasi adalah proses pertahanan patogen yang penting. Jumlah bakteri yang menempel pada sel epitel akan berkurang dengan adanya pengelupasan jaringan epitel terus menerus dengan tujuan untuk mengurangi kolonisasi dan invasi bakteri (Qin *et al.*, 2017). Dengan strukturnya yang unik inilah yang menjadikan jaringan epitel mukosa oral dapat berperan sebagai *barrier* alami tubuh untuk kelangsungan hidup.

Pada rongga mulut manusia, sering kali ditemukan jaringan-jaringan yang tidak semestinya terdapat di dalam rongga mulut manusia, seperti lesi jaringan epitel mukosa oral. Lesi pada mukosa rongga mulut menjadi temuan paling sering saat dilakukan pemeriksaan rongga mulut dan sudah sejak lama diketahui menjadi tanda adanya gangguan sistemik (Sunil *et al.*, 2013; McKinney & Olmo, 2021). Penyebab munculnya lesi pada mukosa

rongga mulut yang paling sering terjadi adalah trauma. Trauma yang dapat menjadi pencetus terjadinya lesi berupa trauma kimia, termal, maupun fisik (Fitzpatrick *et al.*, 2019). Lesi bisa berasal dari gigitan gigi yang tidak disengaja, makanan yang tajam dan berduri, tepi gigi yang tajam, makanan panas, atau menyikat gigi yang terlalu keras. Beberapa cedera juga dapat disebabkan karena adanya kerusakan iatrogenik yang terjadi selama perawatan gigi akibat penggunaan bahan kimia (Ariyawardana, 2014).

Gejala yang paling sering dirasakan oleh pasien dengan lesi traumatik adalah rasa perih, sensasi terbakar, dan nyeri saat berbicara, mengunyah, maupun menelan sehingga membutuhkan obat untuk meredakan gejala dan mempercepat proses penyembuhan agar tidak semakin parah (Violeta & Hartomo, 2020). Hingga saat ini, dalam bidang kedokteran gigi masih sering menggunakan salah satu obat antiinflamasi, yaitu *Aloclair Plus Gel*. *Aloclair gel* ini memiliki kandungan seperti *polyvinylpyrrolidone* (PVP), *sodium hyaluronate*, *glycyrrhetic acid*, dan *Aloe vera extract* yang masing-masing memiliki fungsi sebagai antiseptik, *barrier* pelindung mekanis, antivirus, antijamur, antiprotozoa, antibakteri, antiinflamasi, dan regenerasi jaringan (Fatimatuzzahro *et al.*, 2021). Namun dari komponen bahan tersebut dapat menimbulkan reaksi negatif pada pasien yang memiliki riwayat hipersensitivitas. Shahrudin *et al.* (2016) menyatakan bahwa ada efek samping dari bahan asam hialuronat yaitu nyeri lokal, sensasi terbakar, dan kemerahan. Contohnya terjadi pada seorang perempuan berusia 27 tahun mengalami pembengkakan beberapa jam

setelah melakukan tindakan *filler* bibir menggunakan campuran bahan asam hialuronat dan lidokain sehingga perlu diberikan injeksi antihistamin untuk meredakan efek alergi tersebut (Bulam *et al.*, 2015).

Ketika rongga mulut terdapat luka yang diakibatkan karena adanya sebab-sebab yang sudah dibahas pada paragraf sebelumnya, luka memiliki proses penyembuhannya sendiri. Penyembuhan luka adalah hasil dari rangkaian kompleks suatu peristiwa antara seluler dan biokimia yang menghasilkan pemulihan integritas struktural dan fungsional serta penguatan kembali jaringan yang terluka (Thakur *et al.*, 2011). Ada beberapa fase yang harus terjadi yaitu fase hemostasis/inflamasi, fase proliferasi, dan fase remodeling. Apabila ada luka pada kulit, sub-endotel, kolagen dan faktor jaringan yang cedera akan mengaktifkan agregasi trombosit yang kemudian akan memicu degranulasi dan melepaskan faktor kemotaksis (kemokin) dan faktor pertumbuhan atau *growth factor* (GF) untuk membuat bekuan, seluruh prosedur di atas akan mencapai hemostasis yang berhasil (Wang *et al.*, 2018).

Pada fase hemostasis/inflamasi, pembuluh darah yang terluka akan menyempit dan darah yang dilepaskan membeku selama reaksi inflamasi vaskuler berlangsung, hal ini dapat membantu menjaga integritas arteri (Gonzalez *et al.*, 2016). Menurut Medrado *et al.*, (2003) yang dikutip dalam Gonzalez *et al.*, sel-sel inflamasi membantu penyembuhan luka dengan berkontribusi pada pelepasan enzim lisosom dan *reactive oxygen species* (ROS), serta dapat membantu menghilangkan berbagai debris sel. Salah satu

diantara sel-sel inflamasi ini adalah neutrofil. Setelah beberapa jam lesi terbentuk, sejumlah neutrofil bertransmigrasi melalui sel endotel yang ada di dinding kapiler darah, yang diaktifkan oleh sitokin pro-inflamasi, seperti interleukin-1 beta (IL-1 β), *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), dan interferon gamma (IFN- γ) di lokasi lesi (Gonzalez *et al.*, 2016). Neutrofil dikenal dapat mengekspresikan banyak sitokin pro-inflamasi dan sejumlah besar zat antimikroba yang sangat aktif, seperti spesies oksigen reaktif (ROS), peptida kationik, dan protease di lokasi lesi. Menurut Gurtner (2008) yang dikutip dalam Gonzalez *et al.*, respon inflamasi berlanjut dengan perekrutan aktif neutrofil sebagai respons terhadap aktivasi sistem komplemen, degranulasi platelet, dan produk degradasi bakteri. Neutrofil ditarik oleh banyak sitokin inflamasi yang dihasilkan oleh trombosit teraktivasi, sel endotel, dan produk degradasi agen patogen. Dengan cara ini, neutrofil adalah sel yang diaktifkan dan direkrut yang berperan dalam pembersihan jaringan, serta berkontribusi pada kematian agen penyerang (Gonzalez *et al.*, 2016).

Fase proliferasi dimulai 48 jam pertama setelah perkembangan lesi, proses ini dimulai di lingkungan mikro lesi dan dapat berlangsung hingga 14 hari. Tujuan tahap proliferasi adalah untuk mengurangi ukuran jaringan yang mengalami lesi dengan cara berkontraksi dan fibroplasia, menghasilkan penghalang epitel yang layak untuk mengaktifkan keratinosit (Kordestani, 2019). Remodeling adalah fase ketiga penyembuhan, yang akan dimulai dua sampai tiga minggu setelah inisiasi lesi dan dapat

berlangsung selama satu tahun atau lebih. Tujuan utama tahap remodeling adalah untuk memaksimalkan kekuatan tarik dengan mengatur ulang, menurunkan, dan mensintesis ulang matriks ekstraseluler yang akan mengembalikan struktur jaringan normal (Gonzalez *et al.*, 2016).

Salah satu hal yang dapat menghambat proses penyembuhan luka pada rongga mulut manusia adalah penyakit diabetes. Diabetes adalah penyakit gangguan metabolik menahun kronis yang ditandai dengan kadar gula darah diatas normal akibat dari kerusakan sel beta pankreas yang menyebabkan produksi insulin terganggu atau tidak ada sama sekali. Insulin adalah hormon yang berfungsi untuk mencerna gula dalam darah yang dihasilkan oleh pankreas (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020). Organisasi *International Diabetes Federation* (IDF) memperkirakan sedikitnya terdapat 463 juta orang pada usia 20-79 tahun di dunia menderita diabetes pada tahun 2019 atau setara dengan angka prevalensi sebesar 9,3% dari total penduduk pada usia yang sama. Diperkirakan prevalensi diabetes akan meningkat seiring penambahan umur penduduk menjadi 19,9% atau 111,2 juta orang pada umur 65-79 tahun. Angka ini diperkirakan akan terus meningkat hingga mencapai 578 juta di tahun 2030 dan 700 juta di tahun 2045. Menurut Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia dalam Laporan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) pada tahun 2020, Asia Tenggara menempati posisi ketiga pada prevalensi diabetes penduduk umur 20-79 tahun dengan persentase sebesar 11,3%. Indonesia menempati posisi ke-7 dengan jumlah sebesar 10,7 juta dan merupakan

satu-satunya negara di Asia Tenggara yang masuk dalam daftar 10 negara dengan jumlah penderita diabetes tertinggi pada tahun 2019 (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020).

Banyak jalur patofisiologi yang rumit berkontribusi pada penyembuhan *diabetic foot ulcers* (DFUs) yang buruk dan luka kulit akut pada penderita diabetes. Respon inflamasi awal dapat diperbesar oleh hipoksia, sedangkan stres oksidatif dapat ditingkatkan oleh hiperglikemia. Pada luka diabetes, proses seluler yang tidak teratur berperan, termasuk gangguan imunitas sel-T, fagositosis yang terganggu, aktivitas bakterisidal, dan disfungsi fibroblas dan sel epidermis (Guo, S., & Dipietro L. A., 2010). Ada faktor-faktor yang dapat menghambat pasien diabetes yang memiliki luka seperti kecepatan migrasi sel epitel yang lambat, regenerasi jaringan ikat menjadi sulit, dan peradangan yang meningkat (Bergmeier, 2018).

Dalam Hadist Riwayat Muslim, disebutkan:

حَدَّثَنَا هَارُونُ بْنُ مَعْرُوفٍ وَأَبُو الطَّاهِرِ وَأَحْمَدُ بْنُ عِيسَى قَالُوا حَدَّثَنَا ابْنُ وَهْبٍ أَخْبَرَنِي
عَمْرُو وَهُوَ ابْنُ الْحَارِثِ عَنْ عَبْدِ رَبِّهِ بْنِ سَعِيدٍ عَنْ أَبِي الزُّبَيْرِ عَنْ جَابِرٍ عَنْ رَسُولِ اللَّهِ صَلَّى
اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ أَنَّهُ قَالَ لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءٌ فَإِذَا أُصِيبَ دَوَاءُ الدَّاءِ بَرَأَ بِإِذْنِ اللَّهِ عَزَّ وَجَلَّ

Telah menceritakan kepada kami Harun bin Ma'ruf dan Abu Ath Thahir serta Ahmad bin 'Isa mereka berkata; Telah menceritakan kepada kami Ibnu Wahb; Telah mengabarkan kepadaku 'Amru, yaitu Ibnu al-Harits dari 'Abdu Rabbih bin Sa'id dari Abu Az Zubair dari Jabir dari Rasulullah shallallahu 'alaihi wasallam, beliau bersabda: **"Setiap penyakit ada obatnya. Apabila ditemukan obat yang tepat untuk suatu penyakit,**

akan sembuhlah penyakit itu dengan izin Allah 'azza wajalla." (HR Muslim).

Hadist diatas menjelaskan bahwa setiap penyakit itu ada obatnya sehingga dapat disembuhkan, dengan izin Allah SWT. Tugas manusia sebagai makhluk hidup yang diciptakan sempurna dibandingkan dengan makhluk Allah SWT lainnya dan memiliki akal pikiran untuk menemukan serta meneliti lebih lanjut obat tersebut dengan ilmu pengetahuan yang telah diberikan Allah SWT.

Perkembangan dan penelitian obat untuk menyembuhkan lesi pada mukosa mulut sudah sangat luas. Banyak obat yang mengandung bahan kimia yang kemudian dikombinasikan dengan bahan herbal. Contoh tanaman obat yang sudah terbukti dapat dijadikan sebagai bahan herbal untuk menyembuhkan luka diantaranya lidah buaya (*Aloe vera*), daun Sambiloto (*Andrographis paniculata*), teh hijau (*Camellia sinensis*), kunyit (*Curcuma longa*), kayu manis (*Cinnamomum burmannii*), dan masih banyak lagi (Shedoeva *et al.*, 2019).

Kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) merupakan tanaman obat yang dapat menyembuhkan luka dan relatif mudah untuk dijangkau di Indonesia. Kandungan kimia yang terdapat pada kayu manis ini meliputi proantosianidin, asam sinamik, sinamaldehyd, antosianin, dan lain-lain (Al-Dhubiab, 2012; Muhammad & Dewettinck, 2017). Sebagai obat herbal, *Cinnamomum burmannii* mempunyai beberapa manfaat terhadap penyembuhan luka, seperti antibakteri, anti-inflamasi, analgesik, anti-

diabetik, antioksidan, anti-mutagenik, antitumor, dan antitrombotik (Al-Dhubiab, 2012; Muhammad & Dewettnick, 2017).

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang sudah dipaparkan maka dapat dituliskan rumusan masalah: Apakah terdapat pengaruh gel ekstrak kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap jumlah neutrofil pada proses penyembuhan luka di mukosa oral tikus diabetes?

C. Tujuan Masalah

1. Tujuan umum

Mengetahui adanya pengaruh dari kandungan kimia kayu manis terhadap penyembuhan luka mukosa mulut pada tikus diabetes.

2. Tujuan khusus

Mengetahui efek gel ekstrak kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap penurunan neutrofil pada proses penyembuhan luka di mukosa oral pada tikus diabetes.

D. Manfaat Penelitian

1. Bagi peneliti

Memperkaya pengetahuan dan pengalaman terhadap obat-obatan herbal terkhusus ekstrak kayu manis yang dapat digunakan sebagai obat alternatif untuk menyembuhkan luka pada mukosa oral.

2. Bagi masyarakat

Memberikan pengetahuan baru kepada masyarakat bahwa gel ekstrak kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) dapat dijadikan sebagai opsi lain yang terjangkau untuk menyembuhkan luka pada mukosa oral.

3. Bagi ilmu pengetahuan dan penelitian

Dapat dijadikan sebagai rujukan untuk mengadakan penelitian lanjutan mengenai isi dan khasiat lain dari kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) untuk pengobatan lain terutama di bidang kedokteran gigi.

4. Bagi dokter gigi

Memberikan wawasan baru terkait terapi lain untuk penyembuhan luka pada mukosa oral dan sebagai acuan untuk penelitian selanjutnya terkait kegunaan lain dari gel ekstrak kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) untuk terapi di bidang kedokteran gigi.

E. Keaslian Penelitian

Beberapa penelitian yang telah dilaksanakan dan berhubungan serta dijadikan acuan untuk penelitian ini, antara lain:

Tabel 1 Keaslian Penelitian

Judul Penelitian	Hasil	Persamaan	Perbedaan
Agustin, <i>et al.</i> (2016) “Efektivitas Ekstrak Ikan Haruan (<i>Channa striata</i>) dan Ibuprofen terhadap Jumlah Sel Neutrofil	Hasil uji Kruskal Wallis menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan	1. Variabel terpengaruh yaitu penurunan jumlah neutrofil pada mukosa oral.	1. Variabel pengaruh yaitu ekstrak ikan haruan 25%, 50%, dan 100%.

<p>pada Proses Penyembuhan Luka Studi <i>in Vivo</i> pada Mukosa Bukal Tikus (<i>Rattus norvegicus</i>) Wistar”</p>	<p>terhadap penurunan jumlah neutrofil.</p>	<p>2. Subjek penelitian yaitu tikus <i>Rattus norvegicus</i>.</p>	<p>2. Metode analisis menggunakan Kruskal Wallis. 3. Waktu dekapitasi hewan yaitu hanya di hari ke-3.</p>
<p>Tabtilla, <i>et al.</i> (2020) “<i>Neutrophil count in the gingival wound healing process after apitoxin gel application (gingival wound healing model on Wistar rats)</i>”</p>	<p>Hasil uji <i>one-way</i> ANOVA menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan terhadap peningkatan jumlah neutrofil pada grup yang diaplikasikan gel apitoxin. Hasil uji <i>post hoc</i> menunjukkan kelompok gel apitoxin memberikan pengaruh signifikan terhadap peningkatan jumlah neutrofil.</p>	<p>1. Metode analisis menggunakan <i>one-way</i> ANOVA.</p>	<p>1. Variabel pengaruh yaitu bubuk racun lebah <i>Apis mellifera</i> atau apitoxin 0.01%. 2. Variabel terpengaruh yaitu peningkatan jumlah neutrofil pada mukosa oral.</p>