

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Diabetes melitus (DM) adalah gangguan metabolisme yang ditandai hiperglikemi kronis karena adanya ketidakmampuan pankreas menghasilkan insulin atau terjadi penurunan sensitivitas insulin (Wass & Owen, 2014). Diabetes berhubungan dengan abnormalitas metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein serta dapat menyebabkan komplikasi kronis mikrovaskuler dan neuropati (Paramitha & Rahamanisa, 2016; Nabhani & Widiastuti, 2017).

Prevalensi penyakit Diabetes Melitus (DM) di Indonesia berdasarkan diagnosis dokter pada penduduk umur ≥ 15 tahun meningkat dari 1,5% pada tahun 2013 menjadi 2,0% pada tahun 2018. Provinsi dengan prevalensi tertinggi yaitu DKI Jakarta. Provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta menempati posisi ke tiga tertinggi di Indonesia (RISKESDAS, 2018). Data terbaru dari International Diabetes Federation (IDF) tahun 2015 menunjukkan bahwa Indonesia merupakan negara dengan populasi DM terbesar ke-7 dunia (IDF, 2015).

Komplikasi DM berhubungan dengan penyembuhan ulkus yang lama karena adanya pembentukan *advanced glycation end product* (AGEs) dan akumulasi AGEs pada plasma dan jaringan yang menyebabkan peningkatan apoptosis sehingga terjadi perlambatan penyembuhan kerusakan jaringan (Larjava, 2012).

Ulkus merupakan salah satu lesi yang sering terjadi didalam rongga mulut ditandai dengan kehilangan lapisan epitel sampai melebihi membran basalis dan mengenai lamina propia. Ulkus traumatikus sering terjadi pada mukosa labial dan bukal karena terletak berdekatan dengan daerah kontak geligi sehingga lebih mudah mengalami gigitan pada waktu gerakan pengunyahan (Burkhart & Delong, 2013; Silva et al.,2015).

Faktor pertumbuhan yang berperan dalam proses penyembuhan luka seperti ulkus antara lain *platelet-derived growth factor* (PDGF), *epidermal growth factor* (EGF), *fibroblast growth factor* (FGF), *transforming growth factor* (TGF), dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) (Dinh, et al 2015). *Epidermal Growth Factor* (EGF) merupakan polipeptida yang mengandung 53 asam amino berfungsi untuk mengatur pertahanan mukosa dan berperan dalam proses penyembuhan ulkus melalui EGF diproduksi oleh keratinosit dan makrofag yang bermigrasi ke daerah luka melalui stimulasi pertumbuhan, proliferasi, dan diferensiasi dengan aktivitas intrinsik *tyrosine kinase* yang dirangsang oleh sinyal transduksi TGF- α ke reseptor EGF (EGFR) pada permukaan sel (Soepribadi, 2013; Triphati, 2015; Han, 2016).

Kolagen tipe I berfungsi untuk mengembalikan kontinuitas, kekuatan dan fungsi jaringan. Peningkatan aktivitas penyembuhan luka diikuti dengan peningkatan formasi kolagen dan angiogenesis (Triyono,2008). Deposisi kolagen dan remodeling berperan pada peningkatan kekuatan ikatan luka, yaitu sekitar 20% dari normal pada 3 minggu setelah cedera

secara bertahap mencapai maksimum kolagen tipe I sekitar 70% dari kolagen di kulit normal (Seth et.al, 2018).

Urgensi penyembuhan luka pada hari ke 1 – 2 hari, terjadi respon inflamasi, peningkatan makrofag dan mediator inflamasi.. Fase proliferasi dimulai 2-3 hari sesudah luka ditandai dengan proliferasi fibroblas, sintesis glikosaminoglikan dan proteoglikan, degradasi *Extra Cellular Matrix* (ECM) dan kolagen. Fibroblas dan miofibroblas, “progressive alignment”, produksi kolagen dan kontraksi matriks terjadi pada hari ke 4 sampai 14 hari. Remodeling akan dimulai setelah 2 minggu dan berakhir tergantung ukuran dan luasnya luka. Pada remodeling, kolagen menjadi struktur yang lebih kuat (Gazaerly et al., 2013; Soepribadi, 2013).

Propolis adalah zat resin alami yang dikumpulkan lebah madu dari berbagai sumber pohon dan digunakan sebagai perekat. Zat biologis aktifnya yaitu *flavonoid* yang memiliki efek antioksidan, antibakteri, antiviral, antijamur, anti-inflamasi antialergi dan vasodilatasi. Selain itu, *flavonoid* menghambat peroksidasi lipid, agregasi trombosit, permeabilitas kapiler dan aktivitas sistem enzim termasuk *cyclo-oxygenase* dan *lipoxigenase* (Ernawati, & Sari, 2018.; Henshaw et.al.,2014). Kandungan lain pada propolis yakni CAPE (*Caffeic Acid Phenetyl Ester*) yang berfungsi sebagai antioksidan menghambat reaksi oksidatif yang berlebihan akibat dari proses inflamasi maupun metabolisme sel pada ulkus(Gunay et al, 2014).

Ekstrak propolis sangat aman dikonsumsi dan telah dibuktikan melalui uji toksisitas. Penelitian uji toksisitas ekstrak propolis *Apis mellifera* pada sel *Baby Hamster Kidney Fibroblast* (BHK-21) menunjukkan propolis tidak

toksik pada konsentrasi dibawah 3 μ m dan uji sitotoksik ekstrak propolis 1% dan chlorhexidine 0,2% sebagai obat kumur menunjukkan propolis tidak toksik pada fibroblast gingiva manusia (Puspasari, et.al, 2018 ; Ozan et al.2007). Dalam uji praklinis, *Lethal dosage 50* (LD50) propolis mencapai 8000-40000 mg/kg untuk 250 g tikus. LD50 adalah lethal dose, yaitu dosis yang mematikan separuh hewan percobaan. Jika dikonversi, dosis itu setara 7 ons sekali konsumsi untuk manusia dengan berat 70 kg. Faktanya dosis konsumsi propolis di masyarakat sangat rendah, hanya 1-2 tetes dalam segelas air minum (Sarto & Saragih, 2009).

Penelitian tentang penggunaan propolis yang berasal dari lebah peternakan Lawang menyebutkan bahwa ekstrak propolis memiliki komposisi terbanyak berupa *Caffeic Acid* (7,06%) dan *Flavonoid* (2,01%) (Ichrom,2013). Penelitian lain tentang penggunaan propolis secara topikal didapatkan bahwa pada konsentrasi 1.56%, propolis mempunyai daya hambat minimal dan konsentrasi daya bunuh minimal. Pada konsentrasi tersebut, propolis bekerja sebagai anti bakteri. Kemampuan flavonoid dalam propolis dapat menghambat fungsi transport sel, dari satu sel ke sel yang lain, menghambat sintesis asam nukleat, menstimulasi makrofag dan PMN serta meningkatkan ekspresi IL-10 dan TNF- α . Makrofag berperan dalam penyembuhan ulkus karena melepaskan *growth factor* dan memicu angiogenesis serta fibrogenesis (Sari et.al. 2018).

Penderita diabetes memiliki lebih sedikit *Epidermal Growth Factor* (EGF) dalam saliva yang terutama diproduksi oleh kelenjar submandibular dan memiliki banyak fungsi, termasuk pertumbuhan sel dan diferensiasi

dalam jaringan mulut. EGF meningkatkan re-epithelialization dari mukosa mulut. Semakin sedikit jumlah EGF dalam saliva akan menyebabkan keterlambatan penyembuhan ulkus pada mukosa mulut (Abiko & Selimovic, 2010).

Berdasarkan latar belakang diatas, peneliti ingin membuktikan pemberian gel ekstrak propolis secara topikal terhadap peningkatan ekspresi *Epidermal Growth Factor* (EGF) dan Kolagen tipe I pada ulkus traumatikus di rongga mulut tikus wistar diabetik

1.2 Rumusan masalah

Dari uraian diatas, maka dibuat rumusan masalah penelitian sebagai berikut : Apakah terjadi peningkatan ekspresi *Epidermal Growth Factor* (EGF) dan kolagen tipe I setelah pemberian gel ekstrak propolis secara topikal pada ulkus traumatikus di rongga mulut tikus wistar diabetik ?

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk membuktikan proses penyembuhan ulkus traumatikus lebih cepat setelah pemberian gel ekstrak propolis pada mukosa mulut tikus wistar diabetik

1.3.2 Tujuan Khusus

Membuktikan pemberian gel ekstrak propolis secara topikal terhadap peningkatan ekspresi *Epidermal Growth Factor* (EGF) dan Kolagen tipe I pada ulkus traumatikus mukosa mulut tikus wistar diabetik.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

1. Memberikan kontribusi ilmiah dibidang kedokteran gigi dalam menganalisa peranan gel ekstrak propolis secara topikal terhadap proses penyembuhan ulkus traumatikus pada rongga mulut tikus wistar diabetik.
2. Memberikan informasi dalam bidang kesehatan khususnya Ilmu Penyakit Mulut tentang potensi propolis gel ekstrak sebagai pengobatan topikal ulkus traumatikus.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Penelitian ini dapat dijadikan dasar untuk keperluan uji klinis pada manusia.
2. Dapat memberikan manfaat bagi masyarakat terhadap propolis sebagai salah satu obat terapi pilihan pada pengobatan ulkus traumatikus yang aman, murah, praktis dilakukan, terjangkau dengan kemampuan daya beli masyarakat dan meningkatkan budidaya lebah yang memberi manfaat di sektor ekonomi bagi masyarakat