

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

*Ulcer* merupakan suatu kelainan yang paling sering dijumpai pada mukosa rongga mulut. *Ulcer* rongga mulut dapat disebabkan infeksi bakteri, infeksi virus, reaksi hipersensitivitas, keganasan, manifestasi oral dari penyakit sistemik atau penyakit kulit, trauma mekanis, termal, atau kimia. *Traumatic ulcer* dapat terjadi pada berbagai usia dan jenis kelamin. Penyebab *traumatic ulcer* meliputi trauma geligi pada saat pengunyahan atau pemakaian protesa, trauma sikat gigi dan *dental floss*, kebiasaan yang melukai mukosa rongga mulut, dan *oral piercing* (Apriasari, 2012; Glick, 2015).

*Diabetes mellitus* (DM) adalah suatu kondisi kronis yang ditandai dengan peningkatan konsentrasi kadar glukosa darah sebagai gejala utama. Kelainan yang mendasari terjadinya kondisi abnormalitas adalah kekurangan hormon insulin yang merupakan satu-satunya hormon yang dapat menurunkan glukosa darah. Kondisi abnormalitas ini disebabkan ketidakmampuan pankreas menghasilkan insulin dalam jumlah yang cukup untuk menurunkan kadar glukosa darah karena penurunan sekresi insulin akibat kerusakan sel  $\beta$  atau penurunan sensitivitas insulin atau keduanya yang menyebabkan komplikasi kronis mikrovaskuler dan neuropati (Bilous and Donnelly, 2010).

Secara global, DM merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat yang paling tinggi di Indonesia bahkan dunia. DM dan komplikasinya merupakan penyebab utama kematian di banyak negara. Berdasarkan data dari RISKESDAS didapatkan peningkatan jumlah pasien DM dari 1,5% (2013) menjadi 2,0% (2018). Prevalensi DM menurut konsensus Perkeni 2011 pada penduduk umur  $\geq 15$  tahun didapatkan hasil 6,9% (2013) meningkat menjadi 8,5% (2018). Prevalensi DM menurut konsensus Perkeni 2015 pada penduduk umur  $\geq 15$  tahun didapatkan hasil 10,9% (2018). Data terbaru dari International Diabetes Federation (IDF) tahun 2015 menunjukkan bahwa Indonesia merupakan negara dengan populasi DM terbesar ke-7 dunia dengan jumlah penderita sekitar 10 juta masyarakat. Pada tahun 2040 sebanyak 16,2 juta masyarakat Indonesia diprediksi akan menderita penyakit DM (RI, 2013; McCaa *et al.*, 2015; RI, 2018).

Pada kondisi DM terjadi regenerasi jaringan lunak dan penyembuhan tulang yang lambat karena lambatnya vaskularisasi, berkurangnya aliran darah, menurunnya respon imun *innate*, berkurangnya produksi *growth factor* yang dapat mempengaruhi lamanya penyembuhan luka. Disfungsi dari kelenjar saliva juga terjadi pada kondisi DM sehingga menyebabkan *xerostomia*. Disfungsi kelenjar saliva memicu berkurangnya aliran saliva, merubah komposisi saliva dan menimbulkan perubahan sensasi rasa. Insidensi infeksi jamur dan bakteri juga didapatkan pada pasien DM (Al-Maskari *et al.*, 2011; Mauri-Obradors *et al.*, 2017).

Komplikasi DM berhubungan dengan perubahan reaksi peradangan meliputi peningkatan respon peradangan dan penyimpangan proses *angiogenesis*. Pembentukan *advanced glycation end product* (AGEs) dan akumulasi AGEs pada plasma dan jaringan *diabetic* menghasilkan *apoptosis* seluler yang berlebihan yang menyebabkan kerusakan jaringan dan memperlambat proses perbaikan jaringan sehingga pada pasien DM terjadi penyembuhan *ulcer* yang lama (Larjava, 2012).

Penyembuhan luka merupakan proses regulasi yang meliputi fase inflamasi, proliferasi sel dan migrasi, *angiogenesis* dan produksi *extracellular matrix* (ECM). *Transforming growth factor*  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) memainkan peran yang penting dalam respon seluler fase inflamasi, proliferasi, dan remodeling pada penyembuhan luka meliputi kemotaksis sel inflamasi, *angiogenesis*, deposisi ECM, dan pembentukan jaringan granulasi. TGF- $\beta$  merupakan multifungsional sitokin yang mengontrol diferensiasi, apoptosis, pertumbuhan sel dan reaksi imun. TGF- $\beta$  diproduksi oleh sel-sel yang terlibat dalam penyembuhan luka meliputi platelet, makrofag, fibroblas, sel endotel, dan keratinosit. TGF- $\beta$  merangsang produksi membran dasar dari kolagen dan fibronectin serta mengurangi degradasi ECM dengan menghambat *metalloproteinase*. Salah satu faktor yang menghambat penyembuhan luka DM adalah kurangnya faktor pertumbuhan TGF- $\beta$  yang berperan dalam proses pembentukan kapiler baru sebagai saluran penyuplai oksigen dan makanan yang dibutuhkan oleh luka selama proses regenerasi jaringan (Kristianto et al., 2010; Finsson

*et al.*, 2013; Hammer and McPhee, 2014; Kerr *et al.*, 2016; Melmed *et al.*, 2016; Jameson, 2017; Kumar, Abbas and Aster, 2018).

Fibronectin merupakan glikoprotein dengan berat molekul besar *disulfide-linked* heterodimer, utamanya dalam plasma darah dan dalam jaringan, disintesis oleh bermacam-macam sel termasuk fibroblas, monosit, dan endotel, berperan utama dalam perlekatan sel, proliferasi sel, differensiasi sel, adesi sel, *apoptosis*, sinyaling sel, *angiogenesis*, biosintesis kolagen, reepitelisasi, koagulasi, aktivitas platelet dan perbaikan jaringan. Dalam penyembuhan luka, jaringan dan plasma fibronectin mendukung substratum untuk deposit ECM, *angiogenesis*, dan *reepithelialization*. Pada kondisi DM, pembentukan fibronectin menurun karena fibroblas mengalami penurunan migrasi, proliferasi, dan terjadi peningkatan *apoptosis*. Berbagai kondisi merugikan yang diakibatkan oleh penyakit DM maka pencegahan terjadinya luka dan perawatan luka yang bagus bagi penderita DM merupakan prioritas utama dalam bidang kesehatan (Sharp A, 2011; Xu, Zhang and T graves, 2013; Willeford and Bachmann, 2016; Pasupuleti *et al.*, 2017; Kumar, Abbas and Aster, 2018).

Pilihan terapi topikal untuk *ulcer* rongga mulut dapat digunakan secara tunggal maupun kombinasi yaitu obat anestetikum topikal, antiseptik topikal, antiinflamasi, antibiotik topikal, dan kortikosteroid topikal. Tetapi tidak sedikit dari obat-obat tersebut dapat menimbulkan efek samping jika digunakan dalam jangka panjang, seperti penggunaan kortikosteroid topikal sehingga banyak dikembangkan penggunaan terapi alternatif. Banyak penelitian menggunakan terapi alternatif untuk pasien DM, salah satunya

dengan propolis (Duarte *et al.*, 2011; Altenburg *et al.*, 2014; Jayadi and Krismi, 2015; Moon *et al.*, 2018).

Propolis banyak diaplikasikan dalam mengobati berbagai penyakit karena memiliki efek antiseptik, *anti-inflammatory*, antioksidan, *antimycotic*, antibakteri, antikanker, dan sifat imunomodulator. Pada propolis didapatkan salah satu kandungannya adalah CAPE (*Caffeic acid phenetyl ester*) berperan sebagai antioksidatif, antiinflamasi, dan anti kanker. CAPE menghambat efek dari produksi sitokin proinflamasi seperti: interleukin (IL)-1b, *tumor necrosis factor* (TNF)- $\alpha$ , dan proinflamasi enzim COX2. CAPE spesifik menghambat transkripsi dan sintesis IL-2 dengan mengurangi aktivitas transkripsi NF-kB (Günay *et al.*, 2014; Santos, 2015; Pasupuleti *et al.*, 2017).

Ekstrak propolis sangat aman dikonsumsi dan sudah dibuktikan melalui uji sitotoksik sebagai obat kumur menunjukkan propolis tidak toksik pada fibroblas gingiva manusia. Penelitian dengan menggunakan propolis yang berasal dari lebah peternakan Lawang kabupaten Malang secara topikal didapatkan bahwa pada konsentrasi 1,56%, propolis mempunyai daya hambat minimal. Pada konsentrasi tersebut, propolis bekerja bukan sebagai anti bakteri karena propolis tidak memiliki daya bunuh. Kemampuan flavonoid dalam propolis hanya dapat menghambat fungsi membran sel untuk transpor zat dari satu sel ke sel yang lain dan menghambat sintesis asam nukleat. Propolis dapat meningkatkan ekspresi FGF 2, jumlah sel fibroblast, VEGF, dan menurunkan ekspresi MMP-9. Hasil identifikasi komponen propolis yang berasal dari Lawang, Malang,

Jawa Timur mengandung Aromatic Acid (Benzoic Acid), Phenyllic Acid, D-glucofuranuronic acid, 4-oxo-2-thioxo-3 -thiozolidinepropionic acid, terpene (Abietic acid, 1-Naphtalenemethanol, Patchoulene), gula dan derivatnya (D-mannitol dan Threitol), dan glycerol. (Özan *et al.*, 2007; Syamsudin *et al.*, 2009; Ernawati and Sari, 2018; Puspasari *et al.*, 2018). Berdasarkan latar belakang tersebut, maka peneliti ingin membuktikan pemberian gel ekstrak propolis yang berasal dari lebah peternakan Lawang kabupaten Malang berperan terhadap ekspresi *Transforming Growth Factor  $\beta$*  (TGF- $\beta$ ) dan fibronektin pada proses penyembuhan *traumatic ulcer* mukosa bibir tikus wistar dengan kondisi diabetik.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, dibuat rumusan masalah sebagai berikut:

Bagaimana peran pemberian propolis gel secara topikal pada *traumatic ulcer* terhadap ekspresi TGF- $\beta$  dan fibronektin pada tikus wistar diabetik ?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan peran pemberian propolis gel secara topikal pada fase proliferasi penyembuhan *traumatic ulcer* pada tikus wistar diabetik.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Membuktikan perbedaan ekspresi TGF- $\beta$  pada *traumatic ulcer* wistar diabetik dengan dan tanpa pemberian propolis gel topikal.
2. Membuktikan perbedaan ekspresi Fibronektin pada *traumatic ulcer* wistar diabetik dengan dan tanpa pemberian propolis gel topikal.

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Manfaat Teoritis

Memberikan informasi dalam bidang kedokteran khususnya Ilmu Penyakit Mulut tentang peran propolis sebagai bahan alternatif pengobatan *ulcer* rongga mulut.

### 1.4.2 Manfaat Praktis/ Aplikatif

1. Sebagai dasar untuk penelitian lebih lanjut mengenai peran propolis sebagai agen terapeutik.
2. Sebagai dasar pengembangan propolis sebagai pengobatan *ulcer* yang aman.
3. Meningkatkan budidaya lebah yang memberi manfaat di sektor ekonomi bagi masyarakat.