

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Ulkus traumatikus merupakan salah satu kelainan dalam rongga mulut yang sering menimbulkan rasa nyeri dan banyak dikeluhkan oleh masyarakat. Prevalensi ulkus traumatikus di Indonesia berkisar antara 15-30%. Ulkus traumatikus sering terjadi pada usia 16 – 25 tahun dan jarang terjadi pada usia di atas 55 tahun (Sunarjo, Hendari, dan Rimbyastuti, 2016). Ulkus traumatikus muncul sebagai ulserasi dangkal dengan nekrotik di bagian tengah dan eritema di bagian tepi ulkus (Glick *et al.*, 2015). Ulkus traumatikus sering kali terjadi pada rongga mulut bagian mukosa labial atau bukal, palatum dan tepi lidah (Langlais, Miller, dan Gehrig, 2016). Ulkus traumatikus bisa terjadi karena beberapa faktor seperti trauma mekanik, trauma kimia, trauma termal, dan lainnya (Ghom dan Ghom, 2014).

Tatalaksana ulkus traumatikus tergantung pada ukuran, durasi, dan lokasi dari ulkus tersebut. Beberapa bahan atau obat yang digunakan sebagai upaya untuk memperbaiki jaringan yang rusak pada proses penyembuhan ulkus traumatikus serta mencegah terjadinya infeksi seperti terapi laser level rendah, steroid topikal, antiseptik, dan antibiotik (Sunarjo, Hendari, dan Rimbyastuti, 2016; Teixeira *et al.*, 2018). Sekitar 40-62% antibiotik digunakan secara tidak rasional dan tidak sesuai yang dianjurkan oleh dokter sehingga terjadi resistensi bakteri. Resistensi bakteri terhadap antibiotik menyebabkan penurunan kemampuan antibiotik tersebut dalam mengobati infeksi. Sekitar 70% bakteri penyebab infeksi luka resisten terhadap minimal satu dari antibiotik yang umum digunakan (Rahman, Anggraini, dan Fauziah, 2015; Negut, Grumezescu, dan Grumezescu, 2018).

Sitokin merupakan salah satu komponen yang berperan dalam fase inflamasi penyembuhan luka. Sitokin diklasifikasikan sebagai kategori dari protein kecil esensial dalam modulasi sistem imun. Salah satu sitokin yang berperan adalah *Tumor Necrosis Factor alpha* (TNF- $\alpha$ ). TNF- $\alpha$  adalah sitokin pro-inflamasi yang diproduksi oleh makrofag. TNF- $\alpha$  berperan pada inflamasi akut maupun kronis. Produksi sitokin pro-inflamasi menjadi berlebih saat inflamasi yang menyebabkan efek buruk pada regulasi hemodinamik dan metabolisme (Silva *et al.*, 2019).

Seiring perkembangan zaman, probiotik mulai digunakan oleh masyarakat sebagai pengobatan alamiah menggantikan penggunaan antibiotik. Keinginan masyarakat untuk beralih menggunakan probiotik disebabkan tingginya angka prevalensi resistensi bakteri yang tinggi terhadap antibiotik. Probiotik merupakan mikroorganisme hidup yang apabila diberikan dalam dosis yang sesuai dengan anjuran dapat memberikan manfaat pada kesehatan tubuh (Aktas *et al.*, 2016). Penggunaan probiotik dalam proses penyembuhan luka dapat mengurangi inflamasi, meningkatkan migrasi fibroblas, dan mempercepat pembentukan jaringan granulasi sehingga luka lebih cepat menutup (Barzegari *et al.*, 2017, 2018; Lolou dan Panayiotidis, 2019; Tagliari *et al.*, 2019). Probiotik mampu meregulasi keseimbangan antara produksi sitokin pro-inflamasi dan sitokin anti-inflamasi serta mampu meregulasi keseimbangan *T helper 1* (Th1) dan *T helper 2* (Th2). Th1 menghasilkan sitokin pro-inflamasi yang dapat meningkatkan kekebalan terhadap infeksi intraseluler dan Th2 menghasilkan sitokin anti-inflamasi yang dapat meningkatkan kekebalan terhadap infeksi ekstraseluler. Penggunaan probiotik dapat mempengaruhi regulasi TNF- $\alpha$  karena terdapat efek regulasi sitokin pro-inflamasi pada proses penyembuhan luka (Ashraf *et al.*, 2014).

Pemberian probiotik dapat dilakukan secara topikal maupun sistemik. Probiotik yang diberikan secara topikal akan mengadakan adhesi dengan sel epitel lalu dilanjutkan dengan kolonisasi untuk memberikan efek pada tubuh (Lopes *et al.*, 2017). Probiotik yang diberikan secara sistemik memiliki beberapa metode melawan penyakit yakni melawan patogen mendapatkan nutrisi, adhesi pada *sites* dan mengurangi daerah yang bisa ditempati patogen sehingga patogen tidak dapat berkolonisasi, pemberian sinyal sel imun menghasilkan sitokin dan menghancurkan patogen, serta mengeluarkan antimikroba (Vijayaram dan Kannan, 2018).

*Lactobacillus casei* adalah spesies probiotik yang paling umum digunakan dan telah terbukti dapat mengubah mikrobiota di usus serta memengaruhi respons imun tubuh (Aktas *et al.*, 2016). Menurut *United States Food and Drug Administration*, *Lactobacillus casei Shirota* merupakan bahan tambahan yang aman digunakan dalam bidang komersial (Lin, Chou, dan Hsu, 2017; Zhang *et al.*, 2019). Penelitian yang dilakukan Zaharuddin *et al* (2019), menyimpulkan efek imunobiotik asam laktat pada pasien kanker kolorektal yang mengonsumsi probiotik dengan kandungan 30 milyar CFU *Lactobacillus* dan *Bifidobacteria* dapat mengurangi kadar sitokin pro-inflamasi yaitu TNF- $\alpha$ , IL-17, IL-22, IL-10 dan IL-12 (Zaharuddin *et al.*, 2019). *Lactobacillus casei Shirota* (LcS) dapat mengurangi inflamasi sendi yang cedera pada *collagen-elicited arthritis* dengan meregulasi sitokin pro-inflamasi seperti IL-6, IL-10, dan TNF- $\alpha$  (Zhang *et al.*, 2019).

Pada penelitian kali ini dilakukan pemberian probiotik *Lactobacillus casei Shirota* dengan dua cara yakni secara topikal dan sistemik untuk melihat adanya perbedaan ekspresi TNF- $\alpha$  pada tubuh *host*. Probiotik yang diberikan secara topikal langsung berinteraksi dengan ulkus, menurunkan penumpukan bakteri pada ulkus

dan melakukan adhesi dengan sel keratin sehingga diharapkan akan memberikan efek penyembuhan yang lebih cepat. Probiotik yang diberikan secara sistemik berperan dalam imunomodulasi tubuh pada proses penyembuhan luka serta meningkatkan penyerapan nutrisi. Perbedaan mekanisme kerja akan memberikan hasil ekspresi TNF- $\alpha$  yang berbeda pula. Hal ini seperti yang dinyatakan oleh Lopes *et al* (2017) bahwa probiotik yang diberikan secara topikal dan sistemik memungkinkan adanya efek yang dihasilkan dan kecepatan penyembuhan yang berbeda (Hemaiswarya *et al.*, 2013; Lopes *et al.*, 2017; Lukic *et al.*, 2017).

Berdasarkan penjelasan di atas, dan masih kurangnya informasi mengenai perbedaan cara pemberian secara topikal dan sistemik probiotik *Lactobacillus casei Shirota* terhadap ekspresi TNF- $\alpha$  dalam penyembuhan luka, maka perlu dilakukan penelitian dengan judul “Perbedaan Pemberian Probiotik *Lactobacillus casei Shirota* Secara Topikal dan Sistemik terhadap Ekspresi TNF- $\alpha$  pada Penyembuhan Ulkus Traumatikus Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*)”.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Apakah ada perbedaan pemberian probiotik *Lactobacillus casei Shirota* secara topikal dan secara sistemik terhadap ekspresi *Tumor Necrosis Factor alpha* (TNF- $\alpha$ ) pada penyembuhan ulkus traumatikus tikus Wistar?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Untuk membuktikan adanya perbedaan ekspresi *Tumor Necrosis Factor alpha* (TNF- $\alpha$ ) setelah pemberian probiotik *Lactobacillus casei Shirota* secara topikal dan sistemik pada penyembuhan ulkus traumatikus tikus Wistar.

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

1. Menghitung ekspresi *Tumor Necrosis Factor alpha* (TNF- $\alpha$ ) setelah pemberian probiotik *Lactobacillus casei Shirota* secara topikal pada penyembuhan ulkus traumatikus tikus Wistar.
2. Menghitung ekspresi *Tumor Necrosis Factor alpha* (TNF- $\alpha$ ) setelah pemberian probiotik *Lactobacillus casei Shirota* secara sistemik pada penyembuhan ulkus traumatikus tikus Wistar.
3. Membuktikan adanya perbedaan ekspresi *Tumor Necrosis Factor alpha* (TNF- $\alpha$ ) setelah pemberian probiotik *Lactobacillus casei Shirota* secara topikal dan secara sistemik pada penyembuhan ulkus traumatikus tikus Wistar.

### **1.4. Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1. Manfaat Teoritis**

Memberikan informasi ilmiah mengenai pemberian probiotik secara topikal dan secara sistemik terhadap ekspresi TNF- $\alpha$  pada penyembuhan ulkus traumatikus tikus Wistar.

#### **1.4.2. Manfaat Praktis**

Manfaat praktis penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Sebagai alternatif atau pilihan cara pemberian probiotik yang efektif dalam pengobatan luka.
2. Sebagai pengembangan serta peningkatan peran probiotik dalam bidang kesehatan secara umum dan dalam bidang kesehatan gigi secara khusus.