

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Pencabutan gigi adalah tindakan bedah yang bertujuan untuk mencabut gigi dari soketnya. Berdasarkan data RISKESDAS 2018, pencabutan gigi merupakan urutan kedua tindakan yang paling sering dilakukan untuk mengatasi masalah gigi dan mulut setelah tindakan pemberian obat (medikamentosa), dengan prevalensi dari tindakan pencabutan gigi dalam setahun yaitu sebesar 7,9%. Pada umumnya proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi akan berlangsung normal, namun pada beberapa kasus-kasus seperti diabetes pasien kemungkinan akan terjadi komplikasi dan karenanya proses penyembuhan luka akan menjadi terlambat serta dapat berisiko penyembuhan luka pada soket terganggu (O’Ryan dan Lo, 2012; Mardiyantoro *et al.*, 2018).

Secara fisiologis penyembuhan luka pasca pencabutan gigi sama seperti penyembuhan luka pada kulit yang akan melalui empat tahapan, antara lain hemostasis, inflamasi, proliferasi serta maturasi (remodeling), namun proses penyembuhan luka pada pencabutan gigi lebih kompleks karena melibatkan jaringan lunak dan jaringan keras, yaitu ligamen periodontal, gingiva dan tulang alveolar. Penyembuhan tulang soket alveolar setelah pencabutan gigi adalah proses yang kompleks, yang melibatkan perbaikan dan regenerasi jaringan. Normalnya penyembuhan luka fase inflamasi akan terjadi paling lama dalam 4-5 hari, namun pasien yang mengalami fase inflamasi yang lebih panjang akan membuat penyembuhan luka menjadi lebih lama (Brasilino *et al.*, 2018; Mardiyantoro *et al.*, 2018; Hupp *et al.*, 2019; Khoswanto, 2019a). Setelah terjadi luka, trombosit

diaktifkan pada lokasi pecahnya pembuluh darah yang menyebabkan pembentukan gumpalan untuk menghentikan perdarahan. Trombosit juga melepaskan faktor-faktor yang berfungsi menarik sel-sel imun tubuh dari sirkulasi pembuluh darah ke dalam luka yang disebut awal dari fase inflamasi. Neutrofil polimorfonuklear (PMN) pertama kali bermigrasi menuju daerah jejas, diikuti oleh monosit yang dengan cepat terdiferensiasi menjadi makrofag (Sindrilaru and Scharffetter-Kochanek, 2013).

Makrofag proinflamasi segera bergerak ke daerah luka setelah neutrofil, diikuti oleh makrofag-makrofag pro-inflamasi menghasilkan nitrit oksida, *Reactive Oxygen Species* (ROS), Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6), dan *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α), serta mengeluarkan *Matrix Metalloproteinase-2* (MMP-2) dan *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9) yang berfungsi untuk memecah matriks ekstraseluler dan memberikan ruang untuk menginfiltrasi sel-sel inflamasi (Murray and Wynn, 2011), sedangkan makrofag anti inflamasi memproduksi *growth factor* dan proliferasi sel yang pada akhirnya makrofag mengatur respons imun dan membantu dalam reorganisasi dan pematangan kolagen (Vannella and Wynn, 2017).

Fase inflamasi merupakan fase yang penting dalam proses penyembuhan luka karena mengandung mediator-mediator dan sel-sel inflamasi yang sangat dibutuhkan untuk memicu penyembuhan sel, diferensiasi dan mengawali pemulihan jaringan yang rusak serta penting dalam proses penyembuhan luka karena berkontribusi dalam pelepasan enzim lisosom dan ROS dan memfasilitasi pembersihan berbagai sel debris (Gonzalez *et al.*, 2016; Primadina *et al.*, 2019).

Penyembuhan luka yang berkepanjangan dapat mengganggu atau menunda proses perbaikan soket tempat pencabutan gigi (Brasilino *et al.*, 2018).

Pada fase inflamasi terdapat kaskade persinyalan intraseluler yang diaktivasi oleh ikatan antara *Pattern-recognition Receptors* (PRR) dengan *Pathogen-Associated Molecular Patterns* (PAMPs) maupun *Damage-Associated Molecular Patterns* (DAMPs) (Takeuchi and Akira, 2010; Piccinini and Midwood, 2014). Salah Satu kelas PRR terbaru, yaitu *Toll Like Receptors* (TLRs) yang homolog dengan protein *Toll Drosophila* dan famili reseptor IL-1 manusia. Dibandingkan dengan PRR yang lain, TLR memiliki kelebihan dalam mengenali dan bahkan membedakan berbagai kelas dari suatu patogen (Hans and Hans, 2011).

TLR memiliki reseptor pengenalan pola dan mewakili garis pertahanan pertama melawan patogen, memainkan peran penting dalam sistem imun bawaan dan adaptif. Disregulasi dalam aktivitas reseptor tersebut dapat menyebabkan perkembangan peradangan kronis dan parah serta gangguan imunologis (Pérez-Cano *et al.*, 2014). Respons inflamasi memegang peranan sangat penting dalam proses penyembuhan luka. Proses inflamasi yang berkepanjangan dan menyimpang dari keadaan normal akan mengakibatkan terlambatnya penyembuhan luka, terbentuknya jaringan parut, dan luka kronis (Chen and Dipietro, 2017). Keterlibatan TLR oleh ligan memicu respons inflamasi pada cedera dan trauma, dan dengan demikian dapat merusak atau berkontribusi pada proses penyembuhan, tergantung pada pola ekspresi TLR, lokalisasi seluler, persinyalan, dan penyebaran respons inflamasi (Dasu and Isseroff, 2012).

TLR mengenali PAMP yang berasal dari berbagai mikroba patogen berbeda termasuk virus, bakteri, protozoa dan jamur, selain aktivitas pengenalan terhadap mikroba TLR juga memainkan peran dalam pengakuan molekul intraseluler endogen yang dilepaskan oleh sel-sel yang telah aktif atau sel-sel nekrotik dan matriks ekstraseluler, yang dikenal sebagai DAMP yang menyebabkan pada respons inflamasi untuk mempromosikan perbaikan jaringan (Piccinini and Midwood, 2014), selain itu, aktivasi TLR menginduksi ekspresi banyak gen imun dan inflamasi melalui stimulasi *Nuclear Factor Kappa β* (NF- κ β) dan *Mitogen-Activated Protein Kinases* (MAPKs), seperti kinase yang diatur oleh *Extracellular Signal-Regulated Kinase* (ERK), p38 dan *c-jun N-terminal kinase* (JNK) NF- κ B dan MAPK serta p38MAPK atau JNK, berkontribusi dalam mengaktifkan beberapa sitokin proinflamasi (Thompson and Van Eldik, 2009).

Toll Like Receptor 4 (TLR4) merupakan anggota keluarga TLR yang banyak diekspresikan pada permukaan sel-sel yang berada di dalam rongga mulut, yaitu sel neutrofil, makrofag, epitel, dendritik, *Natural killer*, endotel, stroma, yang jalur persinyalannya berperan penting menginduksi fase inflamasi (McClure and Massari, 2014; Ran *et al.*, 2020), serta merupakan reseptor yang mengenali komponen integral dari membran luar bakteri Gram-negatif berupa *lipopolysaccharide* (LPS) (Rastogi *et al.*, 2017; Yu *et al.*, 2019). Terjadinya ikatan antara ligan dan TLR4 memunculkan respons imun melalui penggabungan dengan protein adaptor intraseluler, termasuk *Myeloid Differentiation Primary Response Gene* (MyD88), seperti adaptor MyD88 (Mal) yang mengandung domain *Toll/IL-1 receptor* (TIR) yang menginduksi IFN- β (TRIF), dan *TRIF-Related Adaptor Molecule* (TRAM). Pada akhirnya, jalur persinyalan TLR mengatur ekspresi gen sitokin yang pada

penelitian terbaru menunjukkan bahwa TLR4 memainkan peran penting dalam proses inflamasi, perbaikan jaringan, dan respons terhadap berbagai kerusakan jaringan (Breslin *et al.*, 2008).

Pemahaman tentang proses ini maka dapat meningkatkan strategi terapi untuk mengobati luka pasca pencabutan gigi melalui resolusi inflamasi. Berdasarkan latar belakang tersebut, penulis ingin membahas apakah *Toll Like Receptor 4* (TLR4) berperan pada proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah *Toll Like Receptor 4* (TLR4) berperan pada penyembuhan luka pasca pencabutan gigi

1.3. Tujuan Penulisan

1.3.1. Tujuan Umum

Menjelaskan bahwa *Toll Like Receptor 4* (TLR4) berperan pada proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Menjelaskan bahwa aktivasi *Toll Like Receptor 4* (TLR4) berperan pada proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi melalui produksi sitokin pro-inflamasi.

2. Menjelaskan bahwa aktivasi persinyalan *Toll Like Receptor 4* (TLR4) berperan pada proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi dengan menginisiasi respon imun bawaan.
3. Menjelaskan bahwa peningkatan aktivasi persinyalan *Toll Like Receptor 4* (TLR4) berperan pada proses penyembuhan luka akut pasca pencabutan gigi.
4. Menjelaskan bahwa penurunan aktivasi persinyalan *Toll Like Receptor 4* (TLR4) berperan pada proses penyembuhan luka kronis pasca pencabutan gigi melalui penurunan aktivasi NF κ B.

1.4. Manfaat Penulisan

Memberikan informasi ilmiah bahwa *Toll Like Receptor 4* (TLR4) berperan pada proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi.