

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Ulkus traumatikus adalah salah satu penyakit mukosa yang paling umum terjadi. Cedera lesi yang melibatkan jaringan lunak rongga mulut biasanya dapat menyebabkan pembentukan permukaan ulserasi. Cedera dapat terjadi akibat peristiwa seperti secara tidak sengaja menggigit diri sendiri (tergigit) saat berbicara maupun saat tidur. Ulkus traumatikus biasanya disebabkan oleh gigi tiruan dan sering terlihat di sulkus bukal atau lingual. Etiologi ulkus traumatik adalah cedera yang tidak disengaja. Klinis Manifestasi traumatik ulser adalah nyeri tekan, merah dan inflamasi margin, dan tidak ada indurasi. Jika disebabkan oleh ujung yang tajam dari gigi patah, biasanya di lidah atau bukal mukosa (Apriasari., 2012).

Ulkus traumatikus di Indonesia terbilang cukup tinggi, prevalensi ulkus traumatikus bervariasi dari rentang 3-24% dari sebuah populasi (Glick *et al.*, 2014). Kejadian ulkus traumatikus di rongga mulut memiliki prevalensi 15-30% dan paling banyak terjadi pada Wanita dengan rentan usia 16 hingga 25 tahun. Sebuah studi di Thailand dan Malaysia menyatakan bahwa prevalensi dari ulkus traumatikus mencapai angka 13,2% dan 12,4% dari seluruh populasi studi dan sebagian besar terjadi akibat penggunaan gigi tiruan yang tidak sesuai (Anura, 2015).

Dalam penatalaksanaannya penggunaan obat anti inflamasi dan antiseptik, seperti obat kumur, selalu diberikan kepada pasien dengan luka mukosa mulut, seperti ulkus traumatik. Namun, anti inflamasi saja tidak dapat mendorong penyembuhan luka mulut, karena tidak dapat merangsang faktor pertumbuhan selama proses

penyembuhan. Dalam beberapa kasus, ulkus traumatikus tidak dapat sembuh sepenuhnya dengan anti inflamasi topikal, dan stimulasi faktor pertumbuhan diperlukan. Faktor pertumbuhan adalah protein yang dilepaskan oleh sel imun untuk memulai penyembuhan luka mulut. *Fibroblast growth factor* (FGF), *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *platelet-derived growth factor* (PDGF), dan kolagen tipe 1 (COL-1) adalah faktor pertumbuhan pertama yang dilepaskan oleh makrofag, fibroblas, dan sel endotel untuk memulai regenerasi jaringan (Arundina *et al.*, 2021).

IL-6 merupakan sitokin proinflamasi untuk respon imuno-inflamasi (Cekici *et al.*, 2014). IL-6 ini diproduksi secara lokal, berperan dalam jalur patogenesis dan berperan aktif dalam proses migrasi sel inflamasi serta yang diperpanjang sebagai hasil dari peningkatan produksi ligan RANK. IL-6 merangsang produksi zat fase akut inflamasi, seperti protein *C-reactive protein* (CRP), Serum amyloid A dan fibrinogen (Van Dyke *et al.*, 2013). Ketika terjadi inflamasi lokal, beberapa mediator imun proinflamasi, seperti IL-6, diekskresikan dan dibuang secara sistemik ke dalam sirkulasi (Zekeridou *et al.*, 2019).

IL-6 merupakan sitokin yang menampilkan aktivitas pleiotropik yaitu menginduksi sintesis protein fase akut seperti CRP, serum amyloid A, fibrinogen, dan *hepcidin* dalam hepatosit. IL-6 berperan penting dalam respon imun yang di dapat melalui stimulasi produksi antibodi dan perkembangan sel-T efektor. Selain itu, IL-6 dapat mendorong diferensiasi atau proliferasi beberapa sel non imun. Namun, karena aktivitas pleiotropik, produksi IL-6 yang tidak teratur menyebabkan timbulnya atau perkembangan berbagai penyakit, Treg, Sel-T regulator, RANKL, penggerak reseptor

ligan faktor NF- κ B, VEGF, dan faktor pertumbuhan endotel vaskular (Tanaka *et al.*, 2014).

Probiotik merupakan mikroorganisme hidup dapat memodulasi kekebalan mukosa dan sistemik serta meningkatkan keseimbangan gizi. Mikroba yang ada pada probiotik apabila dikonsumsi dalam jumlah yang memadai dapat memberikan manfaat bagi *host*, dengan merangsang pertumbuhan mikroorganisme yang menguntungkan untuk menggantikan mikroba merugikan (Bermudez *et al.*, 2012; Bajaj *et al.*, 2015). Secara umum, mekanisme kerja probiotik terbagi menjadi dua cara yaitu, dengan melakukan persaingan dengan bakteri patogen dengan cara merebut wilayah dan nutrisi sehingga bakteri patogen tidak dapat tumbuh dan berkembang biak. Cara kedua yaitu probiotik memproduksi asam organik dan asam lemak yang mudah menguap karena metabolisme dan fermentasi, sehingga menyebabkan penurunan pH pada usus sehingga menciptakan suasana yang ekstrim untuk pertumbuhan bakteri patogen misalnya *Salmonella* dan *E. coli* (Aktas *et al.*, 2016).

Probiotik dapat berinteraksi dengan *Intestinal Epithelial Cells* (IECs) dan *dendritic cells* (DCs) melalui *Gut-Associated Lymphoid Tissue* (GALT). Respon DCs ini penting terhadap probiotik karena dapat mempengaruhi produksi sitokin, molekul kompleks histokompatibilitas utama untuk presentasi antigen, dan molekul *co-stimulatory* yang mempolarisasi sel T ke dalam T helper atau CD4 + CD25 + sel regulasi T di kelenjar getah bening mesenterika (MLNs) atau kubah subepithelial GALT. Pada akhirnya dapat mengubah ekspresi *interleukin* serta faktor pertumbuhan atau *transforming growth factor* (TGF- β) (Lebeer *et al.*, 2010).

Saat ini dipasaran banyak ditawarkan atau didapatkan susu fermentasi yang mengandung probiotik, hal ini karena probiotik mengandung banyak strain bakteri asam laktat (BAL) seperti strain *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* yang baik untuk mencegah dan mengobati infeksi. Strain probiotik memiliki kemampuan untuk menginduksi produksi sitokin proinflamasi seperti IFN- γ , IL-12, TNF- α , dan IL-2, dan sitokin antiinflamasi, seperti IL-10, IL-4 dan TGF- β (Ashraf *et al.*, 2014). Probiotik dapat meningkatkan stimulasi non spesifik dari sistem kekebalan tubuh, termasuk proliferasi sel imun, peningkatan aktivitas fagositik makrofag, dan peningkatan produksi imunoglobulin IgA dan IgM. Probiotik berdasarkan jenisnya terdiri dari monostrain dan multistrain. Probiotik monostrain didefinisikan sebagai probiotik yang hanya memiliki satu strain dari spesies tertentu, sedangkan probiotik multi strain merupakan probiotik yang memiliki lebih dari satu strain (Bajaj *et al.*, 2015).

Lactobacillus casei Shirota (LcS) merupakan salah satu probiotik monostrain yang ada dipasaran saat ini yang banyak disukai oleh masyarakat karena rasanya enak dan harganya terjangkau. Riwayat konsumsi probiotik menunjukkan manfaatnya yang terbukti secara signifikan mampu menghambat pertumbuhan *Streptococcus mutans* (S.mutans) dan mengurangi S.mutans dalam saliva dan plak gigi. Pada penelitian lain, LcS mampu mengurangi inflamasi pada artritis yang ditimbulkan oleh kolagen dengan mengatur sitokin proinflamasi seperti IL-6, IL-10, dan TNF- α (Zhang *et al.*, 2019).

Pada penelitian ini dilakukan pemberian probiotik LcS secara topikal pada ulkus traumatikus tikus Wistar untuk melihat adanya perbedaan *Interleukin-6* (IL-6) sesudah pemberian probiotik. Probiotik yang diberikan secara topikal akan berinteraksi secara langsung, sehingga diharapkan mampu memberikan efek penyembuhan yang lebih cepat serta pemberian probiotik secara topikal dapat berperan sebagai modulator untuk

mengembalikan keseimbangan mikrobial ketika terjadi kerusakan pada jaringan. Pemilihan LcS sebagai probiotik yang digunakan dalam penelitian ini karena LcS terbukti memiliki sifat antimikroba melawan bakteri patogen secara umum (Lopes *et al.*, 2016).

Pemberian probiotik secara topikal dilakukan selama 3 hari (fase inflamasi) 7 hari (fase proliferasi) pada ulkus traumatikus. Pada hari ke-3 merupakan fase inflamasi dalam proses penyembuhan ulkus traumatikus, sehingga apabila probiotik diberikan diberikan pada hari ke-3 maka kadar sitokin yang tinggi pada fase tersebut dipengaruhi oleh pemberian probiotik LcS. Pada hari ke-7 merupakan fase proliferasi atau fase penyembuhan dari ulkus traumatikus, dimana pada fase ini terdapat banyak jaringan granulasi yang berfungsi untuk suplai vitamin, mineral, glukosa dan asam amino ke jaringan. Stimulasi jaringan ini dikendalikan oleh faktor pertumbuhan. Maka kadar sitokin pada fase proliferasi ini dapat dipengaruhi oleh pemberian probiotik LcS (Gonzalez *et al.*, 2016).

Berdasarkan teori yang dijelaskan di atas, dan masih kurangnya informasi mengenai bagaimana ekspresi dari *interleukin-6* (IL-6) setelah pemberian probiotik *L.casei Shirota* pada ulkus traumatikus tikus Wistar yang diharapkan dapat menjadi terapi alternatif dalam menangani inflamasi), maka dilakukan penelitian ini dengan judul “Perbedaan Ekspresi IL-6 Antara Sebelum dan Sesudah Pemberian Probiotik *Lactobacillus casei Shirota* Secara Topikal pada penyembuhan ulkus traumatikus tikus Wistar (*Rattus Novergicus*).

1.2. Rumusan masalah

Apakah ada perbedaan ekspresi IL-6 sesudah pemberian probiotik *Lactobacillus casei Shirota* topikal pada penyembuhan ulkus traumatikus tikus Wistar ?

1.3. Tujuan penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Membuktikan adanya perbedaan ekspresi IL-6 sesudah pemberian probiotik *Lactobacillus casei Shirota* secara topikal pada penyembuhan ulkus traumatikus tikus Wistar.

1.3.2. Tujuan Khusus

Membuktikan terdapat penurunan ekspresi IL-6 setelah pemberian probiotik *Lactobacillus casei Shirota* secara topikal pada penyembuhan ulkus traumatikus tikus Wistar.

1.4. Manfaat penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Memberikan informasi ilmiah tentang adanya perubahan ekspresi IL-6 sesudah pemberian probiotik *Lactobacillus casei Shirota* secara topikal pada penyembuhan ulkus traumatikus tikus Wistar.

1.4.2. Manfaat Praktis

Manfaat praktis dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Sebagai pilihan terapi alternatif pemberian probiotik yang efektif pada pengobatan ulkus traumatikus
2. Sebagai pengembangan dan peningkatan peran probiotik dalam bidang kesehatan secara umum, dan dalam bidang kesehatan gigi secara khusus.