

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyembuhan luka merupakan suatu proses kompleks yang melibatkan berbagai komponen seluler dan biokimia sebagai respon terhadap kerusakan jaringan yang disebabkan oleh trauma (Chhabra *et al.*, 2017). Proses penyembuhan luka pasca operasi rongga mulut masih menjadi perhatian dokter gigi dalam praktik klinis karena rongga mulut merupakan habitat berbagai jenis mikroorganisme yang dapat menyebabkan komplikasi pasca operasi rongga mulut seperti penyembuhan luka yang terhambat atau *surgical site infection* (SSI) (Shigeishi, *et al.*, 2015). Penyembuhan luka pasca operasi yang terganggu menunjukkan manifestasi klinis seperti adanya perdarahan, fistula, ulserasi, dan nekrosis jaringan. Selain itu, pada penyembuhan luka yang buruk terjadi pemanjangan fase inflamasi hingga lebih dari tujuh hari, peningkatan eksudat pada luka, reepitelisasi yang terganggu, dan nekrosis pada jaringan (Politis *et al.*, 2016).

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Shigeishi *et al.*, menunjukkan bahwa prevalensi komplikasi luka pada pasien pasca operasi rongga mulut mencapai 11% (Shigeishi, *et al.*, 2015). Ginanjar *et al.*, melakukan studi mengenai komplikasi luka pasca operasi mandibula di Rumah Sakit Hasan Sadikin, Indonesia dan didapatkan sebanyak 30% pasien pasca operasi rongga mulut mengalami komplikasi berupa SSI (Ginanjar, Yuza, dan Priyanto, 2021).

Kontrol bakteri rongga mulut memegang peranan penting dalam proses penyembuhan luka pasca operasi (Pilloni *et al.*, 2021). Pemberian terapi obat

kumur antibakteri dapat digunakan sebagai debridemen mekanik dan bekerja secara lokal. *Chlorhexidine* masih menjadi *gold* standar terapi pada pasien pasca operasi rongga mulut karena *chlorhexidine* memiliki spektrum aktivitas antibakteri yang luas, secara umum dapat diterima oleh tubuh, dan tidak menyebabkan resistensi bakteri. Studi yang dilakukan Cho *et al.*, menunjukkan bahwa berkumur dengan *chlorhexidine* hingga 7 hari pasca operasi ekstraksi molar ketiga dapat menurunkan kejadian alveolar osteitis. Namun penggunaan *chlorhexidine* diketahui dapat menimbulkan berbagai efek samping seperti perubahan warna gigi dan jaringan lunak, peningkatan pembentukan kalkulus, iritasi mukosa, deskuamasi, dan dapat menimbulkan reaksi hipersensitivitas yang parah seperti pembengkakan mukosa dan reaksi anafilaksis (Cho, Lynham dan Hsu, 2017).

Berdasarkan USDA 2020, jumlah almond (*Prunus dulcis*) yang diproduksi pada seluruh dunia mencapai 1.696.280 ton dengan limbah cangkang almond yang dihasilkan diperkirakan melebihi 561.000 ton (Sottile, Massaglia, dan Peano, 2020). Limbah almond *shell* tersebut apabila dibiarkan akan menumpuk sehingga berpotensi menimbulkan permasalahan lingkungan. Almond *shell* memiliki ukuran panjang 3,5 cm dan berat 1-5 gram yaitu 33% dari berat total almond. Almond diketahui memiliki kandungan senyawa flavonoid yang bersifat antioksidan, antiinflamasi, antibakteri sehingga mampu meningkatkan proses penyembuhan luka (Prgomet *et al.*, 2017; Martinez *et al.*, 2021).

Almond mengandung lebih dari 25 jenis senyawa flavonoid yang diketahui memiliki berbagai manfaat yang baik untuk kesehatan seperti antikanker, antiviral, antimutagenik, antibakteri, dan antiinflamasi (Mandalari *et al.*, 2010).

Flavonol merupakan senyawa flavonoid yang paling banyak terkandung dalam almond. Dalam 100 gram almond mengandung kurang lebih 87-135 mg senyawa flavonols yang terdiri atas kuersetin, kaempferol, morin, isorhamnetin, dan galaktosid (Bolling, 2017; Barreca *et al.*, 2020).

Kuersetin diketahui memiliki kemampuan antioksidan, anti-inflamasi, dan antibakteri. Kuersetin menekan produksi sitokin pro-inflamasi dengan menghambat aktivasi NF- κ B, dan mencegah aktivasi iNOS, dan menekan produksi ROS. Kuersetin juga terbukti mampu menekan pertumbuhan bakteri *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) pada permukaan gingiva (Polera *et al.*, 2018). Pemberian kuersetin pada luka, mampu mempercepat penyembuhan dengan meningkatkan sekresi VEGF dan TGF- β yang mampu menginduksi proliferasi dan diferensiasi sel untuk membentuk jaringan baru (Gopalakrishnan *et al.*, 2016).

Kaempferol yang terkandung dalam almond mampu berperan sebagai agen anti-inflamasi dengan menghambat aktivasi respon inflamasi jalur NF- κ B sehingga produksi sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6 dapat ditekan (Chen dan Chen, 2013). Kaempferol diketahui mampu menstimulasi migrasi sel fibroblas pada proses penyembuhan luka sehingga dapat mempercepat proses penyembuhan (Wheater and Byars, 2017). Asam fenolat seperti asam galat mengandung gugus hidroksil yang mampu berperan dalam menghambat pertumbuhan bakteri. Asam galat diketahui mampu menghambat pertumbuhan bakteri seperti *Streptococcus aureus* (*S. aureus*), *Streptococcus mutans* (*S. mutans*) dan *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*). Asam galat mampu mengganggu permeabilitas dan integritas bakteri gram positif maupun negatif

(Kahkeshani *et al.*, 2019). Selain itu asam galat diketahui memiliki mampu menekan produksi mediator pro-inflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , IL-6, dan COX-2 (Ojeaburu dan Oriakhi, 2021).

Gel merupakan sediaan obat semi padat yang diaplikasikan langsung pada daerah yang dituju dan bekerja secara lokal. Gel berperan memfasilitasi penghantaran obat pada kulit dan mukosa, melindungi luka berkontak dengan lingkungan eksternal, dan membantu proses penyembuhan luka. Pemberian obat dalam bentuk topikal gel menunjukkan beberapa kelebihan seperti *first pass effect metabolism* minimal, aplikasi mudah, efek samping minimal, dan kemampuan adhesi permukaan tinggi sehingga mampu meningkatkan absorpsi obat (Verma *et al.*, 2013).

Sejauh ini, belum banyak studi yang mengkaji penggunaan gel ekstrak cangkang almond yang diformulasikan dalam bentuk gel sebagai *wound healing agent* dalam pengobatan luka pasca operasi rongga mulut. Oleh karena itu, peneliti melakukan penelitian mengenai kemampuan gel ekstrak almond *shell* (*Prunus dulcis*) dalam proses penyembuhan luka pasca operasi pada *Mus musculus* yang diharapkan dapat dijadikan solusi baru pada penyembuhan luka pasca operasi rongga mulut.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah gel ekstrak almond *shell* (*Prunus dulcis*) mempunyai daya antibakteri terhadap bakteri hasil isolasi dari rongga mulut pasien pasca operasi ?
2. Apakah gel ekstrak almond *shell* (*Prunus dulcis*) dengan uji *in silico* melalui *molecular docking* dari senyawa aktif almond *shell* kuersetin, kaempferol, dan asam galat mempunyai kemampuan inhibisi terhadap NF-kB ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum Penelitian

Menganalisis potensi dan efektivitas gel ekstrak almond *shell* (*Prunus dulcis*) sebagai pengobatan alternatif dalam mempercepat penyembuhan luka pasca-operasi.

1.3.2 Tujuan Khusus Penelitian

1. Membuktikan kemampuan antibakteri gel ekstrak almond *shell* (*Prunus dulcis*) terhadap bakteri hasil isolasi dari rongga mulut pasien pasca operasi.
2. Membuktikan kemampuan inhibis senyawa aktif ekstrak almond *shell* (*Prunus dulcis*) kuersetin, kaempferol, dan asam galat terhadap NF-kB secara *in silico*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Memberikan informasi mengenai kajian teoritis dari pemberian gel ekstrak almond *shell* (*Prunus dulcis*) dalam mempercepat penyembuhan luka yang aman, efektif, stabil dan akseptabel.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Menghasilkan alternatif pengobatan mempercepat penyembuhan luka yang dapat menjadi landasan untuk penelitian selanjutnya.
2. Hasil yang diharapkan berupa gel dari ekstrak almond *shell* (*Prunus dulcis*) sebagai pengobatan alternatif dalam mempercepat penyembuhan luka yang aman, efektif, stabil dan akseptabel.