

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang masalah

Ulser traumatik merupakan sebuah lesi yang diakibatkan oleh adanya trauma mekanis, kimia maupun termal. Pada rongga mulut manusia, umumnya ulser traumatik disebabkan karena trauma mekanis, misalnya karena tergigit, menyikat gigi atau *flossing* yang terlalu kuat (Glick, 2015; Khairiati, Martalinda, and Bakar, 2018). Mekanisme ulser tersebut diawali dengan adanya infiltrasi leukosit dan kenaikan produksi mediator inflamasi serta radikal bebas (Mahattanadul *et al.*, 2018). Ulser traumatik merupakan salah satu bentuk oral ulser yang sering dialami oleh pasien dengan angka kejadian sebesar 30.08% (Hatta, Firdaus and Apriasari, 2018). Gambaran histopatologis ulser traumatik sendiri menunjukkan hilangnya kontinuitas epitel sampai batas lamina propria sehingga lamina propria akan terekspos oleh lingkungan oral dan biasanya disertai dengan rasa sakit (Cawson and Odell, 2017).

Proses penyembuhan ulser traumatik terdiri dari fase hemostasis atau fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase remodeling. Fase hemostasis dimulai pada saat terjadi luka, yaitu ketika kolagen yang terekspos oleh jaringan akan merangsang agregasi trombosit sehingga akan terjadi degranulasi dan vasokonstriksi untuk mengurangi kehilangan darah yang berlebih serta dilepaskannya kemokin dan faktor pertumbuhan (*growth factor*) yang akan membentuk sumbatan (Landén, Li and Ståhle, 2016; Wang *et al.*, 2018).

Proses penyembuhan ulser traumatik melibatkan peran fibroblas dan kolagen. Fibroblas akan mulai teraktivasi pada saat 24 – 48 jam setelah terjadinya ulser. Pada jaringan yang terluka, keberadaan fibroblas dirangsang oleh adanya suatu kemoatraktan, seperti *interleukin-1 beta* (IL-1 β), *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), dan *platelet-derived growth factor* (PDGF). Pada proses penyembuhan ulser traumatik, fibroblas sangat berperan dalam beberapa proses penting, seperti proses re-epitelisasi yang harus terjadi sesegera mungkin karena berkaitan dengan fungsi epitel terhadap integritas jaringan dan pengembalian fungsi barier mukosa rongga mulut. Fibroblas juga bertugas untuk melakukan degradasi pada sumbat fibrin yang sebelumnya sudah terbentuk dengan cara menghasilkan matriks metaloproteinase (MMP), serta melakukan deposisi kolagen dan matriks ekstraseluler. Salah satu komponen dari matriks ekstraseluler ini adalah kolagen. Kompleks matriks ekstraseluler inilah yang akan mendukung pembentukan jaringan granulasi untuk menggantikan matriks luka yang sebelumnya sudah terbentuk, di mana fibroblas menjadi komponen terbanyaknya. Di samping itu kompleks matriks ekstraseluler juga akan mendukung terjadinya proses angiogenesis, yaitu pembentukan pembuluh darah baru (Bainbridge, 2013; Landén, Li and Stähle, 2016).

Selain fibroblas, kolagen juga memiliki keterlibatan penting dalam proses penyembuhan ulser traumatik. Fragmen kolagen yang terbentuk pada saat terjadinya luka merupakan sinyal angiogenik poten yang dapat menstimulasi proliferasi fibroblas dan secara bersamaan fibroblas merupakan sumber utama untuk sintesis kolagen dan mendorong terjadinya deposisi kolagen pada dasar luka. Pada tahap angiogenesis, kolagen bertugas untuk menstimulasi terjadinya

pembentukan pembuluh darah baru. Proses ini menjadi penting dalam penyembuhan ulser traumatik sebab pembuluh darah sangat berperan dalam proses penyaluran oksigen dan nutrien ke jaringan (Landén, Li and Stähle, 2016).

Pada umumnya ulser traumatik yang tidak mengalami komplikasi dapat sembuh dalam jangka waktu kurang dari 10 hari setelah faktor penyebab dihilangkan. Hal ini dikarenakan kemampuan pergantian jaringan epitel rongga mulut yang cepat (Cawson and Odell, 2017). Akan tetapi, faktanya masih terdapat ulser traumatik yang mengalami penundaan proses penyembuhan (Minhas *et al.*, 2019). Tertundanya proses penyembuhan ini dapat disebabkan oleh berbagai faktor, misalnya pasien memiliki penyakit sistemik seperti diabetes, pasien dengan kondisi immunosupresi, kelainan pembekuan darah maupun pasien yang merupakan seorang perokok aktif (Gonzalez *et al.*, 2016). Oleh sebab itu diperlukan adanya terapi yang dapat membantu mempercepat penyembuhan ulser traumatik tersebut.

Penelitian yang berkembang menunjukkan adanya suatu bahan alami yang memiliki manfaat dalam proses penyembuhan serta dapat digunakan sebagai terapi untuk ulser traumatik, yaitu *liquid smoke* (Surboyono *et al.*, 2021). *Liquid smoke* merupakan produk kondensasi dari asap pembakaran suatu material organik. *Liquid smoke* adalah zat alami yang memiliki potensi untuk mempercepat penyembuhan luka serta dapat menyembuhkan oral ulser, termasuk ulser traumatik. *Liquid smoke* diproduksi dari suatu material organik yang berupa biomassa. Salah satu contoh biomassa yang dapat dijadikan *liquid smoke* adalah tempurung kelapa. Tempurung kelapa merupakan bahan alam sisa dari pengolahan buah kelapa. Pemanfaatan tempurung kelapa masih sangat kurang untuk menjadi bahan yang memiliki nilai

jual, padahal tempurung kelapa memiliki banyak kandungan senyawa kimia yang bermanfaat bagi tubuh, terutama untuk proses penyembuhan (Surboyo *et al.*, 2019).

Liquid smoke tempurung kelapa merupakan suatu bahan kompleks hasil produksi tempurung kelapa yang melalui suatu proses pirolisis pada suhu 400°C (Surboyo *et al.*, 2021). Pirolisis adalah proses dekomposisi material organik melalui pemanasan dengan tanpa adanya oksigen sehingga material akan mengalami pemecahan struktur kimia menjadi fase gas (Nasrun, Kurniawan and Sari, 2016). Setelah melalui proses pirolisis, kandungan zat dalam tempurung kelapa, yaitu selulosa, hemiselulosa, dan lignin, akan membentuk suatu senyawa fenolik yang diketahui memiliki efek analgesik, anti-inflamasi, antiseptik, dan antioksidan yang dapat mengikat radikal bebas, menghambat produksi nitrogen oksida (NO) dan produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan *nuclear factor kappa B* (NF- κ B) (Surboyo *et al.*, 2019; Surboyo *et al.*, 2021).

Selain kandungan senyawa fenolik, *liquid smoke* tempurung kelapa juga mengandung senyawa furfural dan guaiakol yang juga memiliki efek anti-inflamasi untuk penyembuhan ulser traumatik. Mekanisme lain dari *liquid smoke* tempurung kelapa yang sudah diketahui adalah dengan cara meningkatkan jumlah neutrofil dan makrofag, meningkatkan jumlah fibroblas serta pembentukan kepadatan kolagen, menurunkan ekspresi NF- κ B dan TNF- α , meningkatkan ekspresi FGF-2 (*fibroblast growth factor-2*) dan VEGF (*vascular endothelial growth factor*), serta dapat meningkatkan proses penyembuhan oral ulser, termasuk ulser traumatik (Ayuningtyas *et al.*, 2020; Surboyo *et al.*, 2021).

Tempurung kelapa dipilih untuk diolah menjadi *liquid smoke* sebab kandungan selulosa, hemiselulosa, dan lignin di dalamnya lebih tinggi dibanding

bagian-bagian kelapa yang lain sehingga saat dilakukan degradasi pada proses pirolisis, 3 komponen tersebut akan menghasilkan senyawa fenol dan guaiakol yang lebih tinggi juga. Hal ini menjadikan liquid smoke tempurung kelapa menjadi pilihan dibandingkan obat topikal dengan bahan aktif lainnya yang hanya memiliki efek antiseptik dan anti-inflamasi sehingga hanya mampu untuk membantu mengurangi rasa sakit namun tidak dapat mempercepat proses penyembuhan yang berlangsung (Surboyo, *et al.*, 2019).

Penelitian terbaru mengenai *liquid smoke* tempurung kelapa menunjukkan hasil tidak memiliki efek toksik, memiliki efek anti-inflamasi serta memiliki efek anti-nosiseptif bahkan setelah disimpan setelah 5 tahun (Surboyo, Mahdani and Ayuningtas, 2021). Oleh sebab itu, perlu dilakukan adanya uji terhadap beberapa indikator penyembuhan, beberapa di antaranya adalah sel fibroblas dan kolagen yang berperan penting pada fase proliferasi dan restorasi jaringan, di mana nantinya fibroblas akan bermigrasi dan berproliferasi pada tempat terjadinya luka dan akan memberikan kekuatan pada matriks ekstraseluler sehingga menyebabkan terjadinya kontraksi luka serta kolagen yang akan berperan untuk kekuatan mekanis dan elastisitas jaringan (Surboyo *et al.*, 2021)

Berbagai macam sediaan obat yang saat ini tersedia dan beredar di pasaran untuk terapi ulser traumatik masih menunjukkan adanya beberapa kekurangan. Sediaan obat berbentuk cairan yang umumnya berupa obat kumur memiliki keterbatasan di antaranya tidak mudah bertahan pada permukaan oral, sistem penghantaran obat yang tidak terkontrol dan tidak konsisten, jangka waktu yang singkat untuk bertahan di rongga mulut dan dosis yang tidak terkontrol. Sementara beberapa sediaan obat semi solid berjenis gel non-mukoadhesif memiliki retensi

yang buruk pada lokasi ulser. Sementara pada sediaan obat semi solid berbentuk pasta memiliki kekurangan yaitu sulit untuk melekat pada permukaan ulser pada rongga mulut. Sulitnya untuk menentukan dosis obat yang diberikan juga merupakan salah satu keterbatasan jenis obat semi solid. Pada sediaan obat berbentuk solid, seperti bubuk, granula, tablet adhesif, maupun lozenges memiliki keterbatasan yaitu butuh waktu untuk bertahan di dalam mulut sehingga lebih berisiko mudah tertelan dan menimbulkan efek sistemik serta berdampak pada hilangnya aktivitas topikal obat (Suharyani *et al.*, 2021).

Oral thin film merupakan salah satu jenis *fast dissolving drug delivery system*. *Oral thin film* adalah suatu strip polimer hidrofilik tipis yang tidak mudah rapuh dan fleksibel yang mengandung satu atau lebih bahan aktif kimia yang dapat larut dengan cepat di dalam saliva sehingga kandungan obat dapat langsung masuk ke sirkulasi sistemik dan terhindar dari metabolisme lintas pertama (Reddy, 2020; Godbole, Joshi and Sontakke, 2018).

Pada penelitian ini, *oral thin film* yang digunakan terdiri dari bahan polimer dan *plasticizer*. Komponen polimer yang digunakan adalah *hydroxypropyl methyl cellulose* (HPMC). Polimer yang digunakan harus memenuhi beberapa syarat, di antaranya tidak toksik dan tidak mengiritasi. Sementara itu, komponen *plasticizer* yang digunakan adalah berupa sorbitol. *Plasticizer* ini sendiri berfungsi untuk meningkatkan kekuatan dari *oral thin film* dan pemilihan komponen *plasticizer* yang digunakan tergantung pada bahan polimer yang digunakan (Godbole, Joshi and Sontakke, 2018).

Oral thin film merupakan sebuah bentuk alternatif pemberian obat yang bekerja dengan cara ditempelkan pada bagian mukosa rongga mulut, sesaat

setelahnya *oral thin film* akan terbasahi oleh saliva dan akan larut sehingga kandungan obat didalamnya dapat mulai terabsorpsi secara lokal dan maksimal. Hal ini menjadikan *oral thin film* mulai banyak dikembangkan sebagai pilihan alternatif untuk pemberian obat secara sistemik melalui pemberian oral. Selain itu, *oral thin film* dianggap lebih mudah dan nyaman digunakan oleh pasien anak-anak dan lanjut usia karena penggunaannya yang praktis dan lebih tidak berisiko dibanding cara pemberian obat lainnya. Karena bentuknya yang ekonomis, yaitu berupa film tipis, *oral thin film* tidak memerlukan air saat penggunaannya dan bahkan hampir tidak meninggalkan residu saat sudah digunakan. Bioavailabilitas obat yang terkandung dalam *oral thin film* tidak akan berubah sebab *oral thin film* dapat langsung diabsorpsi melalui mukosa rongga mulut (Özakar and Özakar, 2021). Hal tersebut tentunya menjadikan *oral thin film* sebagai pilihan yang lebih baik dibandingkan bentuk sediaan obat untuk terapi ulser traumatik lain yang umumnya digunakan dan diketahui efisiensinya lebih rendah serta dapat meninggalkan efek samping seperti *staining* pada gigi jika digunakan dalam jangka panjang (Surboyo *et al.*, 2021).

Agar dapat meningkatkan efektivitas dan manfaatnya, *liquid smoke* tempurung kelapa yang berbentuk cairan akan dikemas dalam bentuk *oral thin film*. *Liquid smoke* tempurung kelapa yang dikemas dalam bentuk *oral thin film* merupakan penelitian yang sedang dikembangkan untuk menjadi salah satu terapi ulser traumatik. *oral thin film* dengan kandungan *liquid smoke* tempurung kelapa diketahui dapat meningkatkan proses penyembuhan ulser traumatik dengan cara meningkatkan proliferasi fibroblas dan kolagen dibandingkan bentuk asli *liquid smoke* yang berupa cairan. Hal ini disebabkan karena bentuk sediaan *oral thin film* dapat meningkatkan absorpsi kandungan bahan aktif yang berada di dalamnya ke

dalam mukosa rongga mulut tanpa mengurangi bioavailabilitasnya (Ayuningtyas *et al.*, 2020; Reddy, 2020).

Sebelum dapat digunakan oleh manusia, *oral thin film* dengan kandungan *liquid smoke* tempurung kelapa harus melalui proses uji *in-vivo*. Pada penelitian ini akan berfokus pada uji *in-vivo oral thin film* dengan kandungan *liquid smoke* tempurung kelapa untuk melihat jumlah sel fibroblas dan kepadatan kolagen pada ulser traumatik.

1.2 Rumusan masalah

Bagaimanakah potensi pemberian *oral thin film* dengan kandungan *liquid smoke* tempurung kelapa dalam proses penyembuhan ulser traumatik?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui potensi pemberian *oral thin film* dengan kandungan *liquid smoke* tempurung kelapa dalam proses penyembuhan ulser traumatik.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui potensi pemberian *oral thin film* dengan kandungan *liquid smoke* tempurung kelapa terhadap jumlah sel fibroblas pada proses penyembuhan ulser traumatik.
2. Mengetahui potensi pemberian *oral thin film* dengan kandungan *liquid smoke* tempurung kelapa terhadap kepadatan kolagen pada proses penyembuhan ulser traumatik.

1.4 Manfaat

1.4.1 Manfaat teoritis

1. Memberikan pengetahuan mengenai peningkatan nilai guna dari *liquid smoke* tempurung kelapa sebagai salah satu *herbal medicine* yang dapat digunakan di bidang kedokteran gigi.
2. Memberikan pengetahuan mengenai potensi *oral thin film* dengan kandungan *liquid smoke* tempurung kelapa sebagai salah satu terapi ulser traumatik yang mampu meningkatkan proliferasi sel fibroblas dan kolagen.

1.4.2 Manfaat praktis

Menghasilkan prototipe *oral thin film* yang mengandung suatu herbal yaitu *liquid smoke* tempurung kelapa sebagai bahan yang mampu meningkatkan proliferasi sel fibroblas dan kolagen sehingga dapat digunakan sebagai bentuk baru terapi ulser traumatik.