

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Oral ulcer merupakan suatu kondisi kerusakan jaringan epitel atau jaringan ikat dari stratum korneum meluas sampai lamina propria yang berbentuk *ulcer* dan bisa terjadi di berbagai tempat di rongga mulut baik lidah, bibir, dan palatum (Mortazavi *et al.*, 2016). *Traumatic ulcer* merupakan salah satu bentuk yang ditandai dengan adanya disintegrasi dan nekrosis jaringan epitel yang disebabkan oleh trauma fisik (mukosa tergigit saat mengunyah, cedera maloklusi, piranti ortodonti), termal (konsumsi makanan atau minuman panas), maupun kimia (zat teraupetik kedokteran). *Traumatic ulcer* menduduki prevalensi yang cukup tinggi setelah *reccurrent aphtous stomatitis* (RAS) yaitu mencapai 43,6% populasi di dunia (Leiva-Cala *et al.*, 2020).

Traumatic ulcer hanya disebabkan oleh trauma tidak melibatkan adanya faktor pencetus seperti penyakit sistemik. Kontak langsung secara mekanis, termal dan kimia pada mukosa menyebabkan terjadinya trauma (Glick M and Chair William M, 2014). Trauma menyebabkan kerusakan jaringan mukosa dan memicu respon inflamasi. Terjadinya aktivasi dan migrasi neutrofil ke sekitar jaringan. Neutrofil berperan untuk fagosit benda asing, mengeluarkan *reactive oxygen species* (ROS), produksi sitokin pro-inflamasi, dan sekresi faktor pertumbuhan (Wang, 2018). Sitokin yang dilepaskan oleh neutrofil menyebabkan kemotaktik monosit yang berdiferensiasi menjadi makrofag (Bunney *et al.*, 2017). Makrofag juga berperan

untuk fagosit benda asing dan sekresi sitokin pro-inflamasi seperti *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- α), Interleukin-1 β (IL-1 β), Interleukin-6 (IL-6)(Yiheng, 2019).

Neutrofil dan makrofag sebagai sel yang memegang peranan penting dalam proses inflamasi. Pada saat terjadi peradangan, neutrofil harus bergerak cepat menuju lokasi untuk memfagosit benda asing dan produksi sitokin pro-inflamasi yang mampu memberikan sinyal dalam meregulasi marker inflamasi dan mekanisme pertahanan tubuh serta memicu diferensiasi makrofag (Rosales, 2018). Makrofag memainkan peran secara berkelanjutan pada tahap awal terjadinya *ulcer* dan tahap penyembuhan *ulcer*. Tanpa adanya neutrofil dan makrofag maka fase inflamasi tidak berjalan, sehingga proses proliferasi fibroblas dan sintesis kolagen dalam proses penyembuhan *traumatic ulcer* tidak terjadi (Bunney *et al.*, 2017).

Perawatan *traumatic ulcer* yang dilakukan saat ini yaitu pemberian antiseptik, analgesik, dan anti-inflamasi. Pemberian lini pertama yang umumnya diberikan adalah antiseptik berupa obat kumur *chlorhexidine gluconate* 0.2%, *benzylamine hydrochloride* (BHCl), dan *povidone iodine* (Hanani *et al.*, 2019). Pemberian obat kumur topikal memiliki efek samping berupa *staining* kecoklatan pada gigi (Pandya *et al.*, 2017). Berdasarkan suatu penelitian menyebutkan bahwa, penggunaan obat kumur dilakukan maksimal selama 30-60 detik per hari. Durasi penggunaan obat kumur yang singkat menunjukkan durasi penyembuhan yang kurang signifikan dikarenakan kemampuan absorpsi dan penetrasi yang kurang maksimal ke jaringan (Soylu Özler, Okuyucu and Akoğlu, 2014). Terapi sistemik dengan antibiotik topikal golongan tetrasiklin dan kortikosteroid topikal seperti *triamcinolone acetonide* 0.1%

dapat diaplikasikan hanya pada beberapa kasus untuk meningkatkan proses penyembuhan *traumatic ulcer* (Pandya *et al.*, 2017).

Untuk mengatasi permasalahan tersebut, diperlukan suatu sistem penghantaran obat (*drug delivery systems*) yang dapat melepaskan agen terapeutik atau zat bioaktif pada suatu target secara maksimal (Liang *et al.*, 2020). Sediaan yang digunakan untuk terapi *traumatic ulcer* bermacam-macam yaitu dalam bentuk pasta, gel, maupun obat kumur. Sediaan pasta dan gel memiliki sifat yang lebih unggul dibandingkan obat kumur karena memiliki sifat adhesif ke jaringan yang lebih lama. Namun, sediaan ini memiliki tingkat disintegrasi yang rendah (Aslani, Zolfaghari and Davoodvandi, 2016). Dalam upaya peningkatan kemampuan adhesif, maka diperlukan suatu bahan *mucoadhesive*. *Oral thin film* (OTF) merupakan penghantaran obat yang berukuran tipis dan mengandung agen terapeutik untuk meningkatkan kecepatan disintegrasi dan keakuratan dosis obat. Pengaplikasian OTF dapat digunakan secara langsung pada ulserasi dan dapat diterima oleh semua usia. Penggunaan sediaan OTF menunjukkan onset yang cepat ke jaringan tanpa efek samping (Karki *et al.*, 2016) serta memiliki dosis yang akurat, sehingga dapat disesuaikan sesuai kebutuhan dalam proses penyembuhan *traumatic ulcer* (Alaei, Omid and Omidian, 2021).

Komposisi utama OTF terdiri dari bahan aktif, polimer, plasticizer, bahan pewarna, serta perasa. Kekuatan fisik OTF tergantung pada jenis polimer yang digunakan pada komposisinya. Pemilihan polimer dalam pembuatan OTF sangat penting karena menentukan sifat mekanis film, seperti ketebalan (*thickness*), berat (*weight*), pH, serta kemampuan adhesi (*adhesion*). Keseluruhan sifat tersebut akan

mempengaruhi kemampuan disolusi dan disintegrasi dari OTF tersebut (Yir-Erong *et al.*, 2019). *Hidroxy Propyl Methyl Cellulose* (HPMC) merupakan polimer yang paling sering dan baik digunakan untuk OTF (Germini and Peltonen, 2021). HPMC memiliki sifat yang stabil, memiliki disolusi dan disintegrasi yang baik (Ouda *et al.*, 2020). Sorbitol merupakan *platicizer* yang digunakan dalam komposisi OTF dan bersifat mampu meningkatkan fleksibilitas serta mengurangi kekakuan pada OTF, sehingga mudah diaplikasikan di lokasi manapun (Somashekarappa *et al.*, 2013). Formulasi HPMC dan sorbitol telah terbukti memiliki *tensile strength*, fleksibilitas, disolusi dan disintegrasi yang baik, ketebalan yang rendah, serta pH yang mendekati pH neutral (pH=7), sehingga aman diaplikasikan di mukosa rongga mulut (Sayed *et al.*, 2022).

Salah satu bahan herbal yang dapat digunakan sebagai terapi *traumatic ulcer* adalah *liquid smoke* tempurung kelapa (LSTK). LSTK mengandung senyawa *2-methoxyphenol* (guaiacol), fenol, *4-etyl-2-methoxphenol* (EMP), dan flavonoid (Surboy, Arundina, *et al.*, 2019a). Senyawa ini telah terbukti mampu meningkatkan sekresi dan kemotaksis neutrofil lebih cepat ke jaringan (Ernawati *et al.*, 2021). Komponen fenolik bekerja dengan menghambat pembentukan ROS, sehingga juga dapat menyebabkan peningkatan rekrutmen neutrofil dan makrofag ke jaringan (Nirwana *et al.*, 2019). Keseluruhan proses ini akan mendorong terjadinya respon inflamasi dan mempercepat proses penyembuhan.

Namun, pengaplikasian LSTK memiliki keterbatasan dengan bentuknya yang cairan tidak bisa memastikan kontak dan penyembuhan maksimal. Hal tersebut disebabkan karena bentuk cair tidak dapat dikontrol dan tidak konsisten pada dosis

yang diberikan pada jaringan (Suharyani *et al.*, 2021). Berdasarkan latar belakang yang telah dijelaskan diatas, maka diperlukan adanya suatu penelitian untuk mengetahui potensi OTF dengan *liquid smoke* tempurung kelapa (OTF- LSTK) terhadap jumlah neutrofil dan makrofag dalam proses penyembuhan *traumatic ulcer*.

1.2 Rumusan masalah

Bagaimanakah potensi OTF-LSTK terhadap jumlah neutrofil dan makrofag dalam proses penyembuhan *traumatic ulcer* ?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui potensi OTF-LSTK dalam proses penyembuhan *traumatic ulcer*.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui potensi OTF-LSTK terhadap jumlah neutrofil dalam proses penyembuhan *traumatic ulcer*.
2. Mengetahui potensi OTF-LSTK terhadap jumlah makrofag dalam proses penyembuhan *traumatic ulcer*.

1.4 Manfaat penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

1. Memberikan pengetahuan mengenai peningkatan nilai guna dari OTF-LSTK sebagai salah satu *herbal medicine* yang dapat digunakan di bidang kedokteran gigi.

2. Memberikan pengetahuan mengenai potensi OTF-LSTK sebagai terapi *traumatic ulcer* yang memiliki sifat anti-inflamasi.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Menghasilkan prototipe OTF yang mengandung suatu herbal yaitu *liquid smoke* tempurung kelapa sebagai inovasi terapi *traumatic ulcer*.