

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Kerusakan jaringan dapat terjadi akibat trauma setelah prosedur bedah dalam bentuk luka dalam rongga mulut. Dalam memulihkan jaringan yang rusak untuk mempertahankan homeostasis, maka terjadi proses penyembuhan luka (Dehkordi *et al.*, 2019). Penyembuhan luka secara umum dibagi menjadi empat fase yang meliputi hemostasis, inflamasi, proliferasi (infiltrasi seluler, angiogenesis dan re-epitelisasi) dan maturasi/remodeling (Rodrigues *et al.*, 2019). Gangguan penyembuhan luka pasca operasi menunjukkan manifestasi pada rongga mulut seperti infeksi bakteri, nyeri, demam, sekret purulen, bengkak, kesulitan berbicara, komplikasi sistem saraf, dan penyembuhan luka yang lambat (Shi *et al.*, 2020). Infeksi pada area pembedahan atau *surgical site infection* (SSI) adalah komplikasi umum yang terjadi dalam operasi. Berdasarkan Chiesa *et al.* (2019) tingkat terjadinya SSI pada pasien yang menjalani operasi kepala dan leher berada pada rentang 3,5%-87% (Chiesa *et al.*, 2019).

Inflamasi adalah fase kompleks dari mekanisme penyembuhan luka yang dikaitkan dengan gejala seperti rasa sakit, bengkak, dan kemerahan karena pelepasan mediator prostaglandin (Chen *et al.*, 2017). Patogenesis inflamasi dimulai dengan kerusakan jaringan, yang mengarah ke infiltrasi dan aktivasi makrofag dan *antigen-presenting cells* (APCs) menyebabkan pelepasan sitokin proinflamasi seperti *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) dan *interleukin* (IL). Sitokin

merangsang pelepasan kemokin yang pada gilirannya merekrut dan mengaktifkan limfosit dan leukosit. *Reactive oxygen species* (ROS) diproduksi untuk mengeliminasi *nuclear factor kappa-B* (NF- κ B). NF- κ B adalah faktor transkripsi dan berperan dalam induksi aktivitas sintase oksida nitrat (iNOS) yang dapat mengakibatkan produksi oksida nitrat (NO). Sintesis berlebihan dari *cyclooxygenase-2* (COX2) menyebabkan konversi berlebih asam arakidonat menjadi *prostaglandin-E2* (PGE2) dan akibatnya stres oksidatif yang menyebabkan kerusakan jaringan dan eksaserbasi peradangan (Kanda *et al.*, 2017).

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 terapi *gold standard* 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. Berdasarkan studi Cho *et al.* (2017) menunjukkan bahwa berkumur dengan *chlorhexidine* selama 7 hari setelah pencabutan gigi molar ketiga dapat mengurangi insiden osteitis alveolar. Penggunaan *chlorhexidine* dalam jangka panjang dapat menimbulkan berbagai efek samping seperti perubahan warna gigi, sensasi terbakar, peningkatan pembentukan kalkulus, perubahan mikroflora lidah, perubahan rasa, iritasi pada mukosa, dan perubahan warna jaringan lunak rongga mulut (James *et al.*, 2017; Cho *et al.*, 2017).

Prunus dulcis merupakan salah satu jenis kacang yang paling banyak diproduksi di dunia dalam beberapa tahun terakhir. Berdasarkan *United States*

Department of Agriculture (USDA), *Prunus dulcis* yang diproduksi pada seluruh dunia mencapai 1.696.280 ton dengan limbah *Prunus dulcis shell* yang dihasilkan diperkirakan melebihi 561.000 ton (Sottile *et al.*, 2020). Limbah *Prunus dulcis shell* tersebut apabila dibiarkan akan menumpuk sehingga berpotensi menimbulkan permasalahan lingkungan. *Prunus dulcis shell* memiliki ukuran panjang 3,5 cm dan berat 1-5 gram yaitu 33% dari berat total *Prunus dulcis*. *Prunus dulcis* diketahui memiliki kandungan senyawa flavonoid yang bersifat antioksidan, antiinflamasi, antibakteri sehingga mampu meningkatkan proses penyembuhan luka (Prgomet *et al.*, 2017; Martinez *et al.*, 2021). Flavonol merupakan senyawa flavonoid yang paling banyak terkandung dalam *Prunus dulcis*. Dalam 100 gram *Prunus dulcis* mengandung kurang lebih 87-135 mg senyawa flavonols yang terdiri atas kuersetin, kaempferol, morin, isorhamnetin, dan galaktosid (Bolling, 2017; Barreca *et al.*, 2020). Selain itu *Prunus dulcis* juga mengandung asam galat yang termasuk merupakan senyawa fenolik yang bersifat sebagai antikanker, antiinflamasi, dan antioksidan (Russell & Duthie, 2011).

Kuersetin diketahui memiliki kemampuan antioksidan dan anti-inflamasi di antara polihidroksi flavonoid alami. Kuersetin juga dapat menurunkan stres oksidatif dan inflamasi yang memperlambat proses penyembuhan luka (Comino *et al.*, 2021). Kuersetin bekerja dengan menekan produksi sitokin pro-inflamasi melalui inhibisi aktivasi NF- κ B, mencegah aktivasi iNOS, dan menekan produksi ROS. Kuersetin juga merupakan antibakteri yang baik dengan kemampuannya dalam menekan pertumbuhan bakteri *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) pada permukaan gingiva (Polera *et al.*, 2018). Kuersetin dapat mempercepat penutupan luka pada tikus dengan meningkatkan ekspresi IL10, *vascular*

endothelial growth factor (VEGF), dan *transforming growth factor* $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) dalam pembentukan jaringan granulasi selama proses penyembuhan luka (Fu *et al.*, 2019). Selain itu, beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa kuersetin meningkatkan penyembuhan luka dengan meningkatkan integrin αV permukaan dan menurunkan integrin $\beta 1$, sehingga terjadi migrasi sel fibroblas serta produksi dan proliferasi matriks ekstraseluler (Doersch & Newell, 2017; Kant *et al.*, 2021).

Kaempferol pada *Prunus dulcis* dapat menurunkan kadar p65 NF- κ B nukleus dan meningkatkan kadar p65 NF- κ B sitoplasma sehingga TNF- α dan IL-6 intraseluler menurun secara signifikan (Liu *et al.*, 2021). Kaempferol diketahui mampu menstimulasi migrasi sel fibroblas pada proses penyembuhan luka sehingga dapat mempercepat proses penyembuhan (Wheater & Byars, 2017). 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 mampu menekan produksi mediator pro-inflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , IL-6, dan COX-2 (Ojeaburu & Oriakhi, 2021).

Seiring berjalannya waktu, perkembangan penelitian medis dan kosmetik telah membatasi penggunaan hewan coba karena adanya kode etik penggunaan hewan laboratorium, serta waktu dan biaya yang diperlukan cukup besar. Metode *in silico* menjadi semakin banyak digunakan karena keuntungannya yang murah dan memberikan hasil yang sangat baik dengan cepat. *In silico* adalah metode

penelitian yang menggunakan teknologi komputer dan *data base* untuk mengembangkan penelitian lebih lanjut (Makatita *et al.*, 2020).

Sejauh ini, belum banyak studi yang mengkaji penggunaan *Prunus dulcis* sebagai *wound healing agent* dalam pengobatan luka pasca operasi rongga mulut. Oleh karena itu, peneliti melakukan penelitian mengenai kemampuan inhibisi *Prunus dulcis* dalam proses penyembuhan luka pasca operasi melalui uji *In Silico* ligan kandidat senyawa kuersetin, kaempferol, dan asam galat pada NF- κ B yang diharapkan dapat dijadikan solusi baru pada penyembuhan luka pasca operasi rongga mulut. Penelitian ini merupakan bagian dari Program Kreativitas Mahasiswa Riset Eksakta (PKM-RE) didanai dengan judul “Kemampuan Induksi Gel Ekstrak *Prunus dulcis* dalam Proses Penyembuhan Luka Pasca Operasi pada *Mus musculus*” yang telah diadaptasi dan dikembangkan dalam bentuk skripsi. Penelitian ini mendukung implementasi *Sustainable Development Goals* (SDGs) poin tiga yaitu menjamin kehidupan yang sehat dan mendorong kesejahteraan bagi semua orang di segala usia melalui riset dan pengembangan obat-obatan.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah *Prunus dulcis* memiliki potensi inhibisi terhadap NF- κ B pada penyembuhan luka pasca operasi secara studi *in silico*.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis potensi inhibisi *Prunus dulcis* terhadap NF- κ B pada penyembuhan luka pasca operasi secara studi *in silico*.

1.3.2 Tujuan Khusus

Membuktikan potensi inhibisi senyawa aktif *Prunus dulcis* kuersetin, kaempferol, dan asam galat terhadap NF- κ B secara *in silico*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

1. Memberikan informasi mengenai kajian teoritis dari potensi inhibisi *Prunus dulcis* terhadap NF- κ B pada penyembuhan luka pasca operasi secara studi *in silico*.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Manfaat praktis sebagai sumbangan pemikiran penulis terhadap Universitas Airlangga, khususnya mahasiswa jurusan Pendidikan Dokter Gigi Universitas Airlangga.
2. Menghasilkan alternatif *wound healing agent* dalam mempercepat penyembuhan luka yang dapat menjadi landasan untuk penelitian selanjutnya.