

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Luka adalah pecahnya kontinuitas jaringan epitel dan menyebabkan kerusakan pada jaringan pembuluh darah, saraf, otot, dan tulang (Kordestani, 2019, p.1). Luka yang disebabkan karena trauma atau tindakan bedah (luka eksisi), sering terjadi di rongga mulut. Proses penyembuhan luka pada jaringan lunak rongga mulut mempunyai prinsip yang sama sebagaimana luka pada kulit di area tubuh lain (Larjava, 2012, p. 1).

Wound healing sebagai proses fisiologis yang terorganisir dengan baik yang membutuhkan interaksi kompleks dari sel mesenkim dan epitel untuk melakukan 4 tahap proses: homeostasis, inflamasi, re-epitelisasi, dan remodelling. Tahap-tahap ini tumpang tindih secara spasial dan berinteraksi dengan cara yang kompleks untuk proses penyembuhan (Yang *et al.*, 2021, p.2). Pada tubuh manusia terdapat beberapa *signalling pathways* yang diaktifkan selama perkembangan kulit embrionik juga diaktifkan penyembuhan luka postnatal, seperti *Wnt signalling pathways* (Bielefeld, Amini-Nik, & Alman 2013, p. 2059-2081). Dalam *Wnt signalling* terdapat protein beta-catenin sebagai sinyal pro-proliferatif yang memainkan peran regenerasi. *Wnt signalling* memainkan peran penting karena adanya protein beta-catenin yang berfokus pada di kulit dengan pengaturan jumlah dan produksi dari matriks jaringan ikat (Van Hiel *et al.*, 2012, p. 193-200). *Wnt signalling* memainkan peran penting dalam *wound healing* pada fase homeostasis jaringan dan regenerasi sel (Valenta *et al.*, 2012, p. 1).

Ekspresi beta-catenin dalam fibroblas dirangsang oleh *growth factor* seperti TGF- β yang di sekresikan saat awal perbaikan luka. Selanjutnya aktivitas beta-catenin dalam fibroblas diatur oleh komponen *extracellular matrix* (ECM) seperti fibronektin yang mengaktifkan beta-catenin melalui jalur yang dimediasi oleh integrin 1 yang bergantung pada GSK3 β (Duscher & Shiffman, 2019, p. 151).

Wnt signalling bergantung pada beta-catenin untuk meningkatkan respon inflamasi. *Wnt signalling* penting untuk perkembangan megakariosit dan untuk merangsang fungsi pro-platelet in vitro. Menariknya, Wnt kanonik telah terbukti menghambat agregasi trombosit sedangkan Wnt-5 α nonkanonik merangsang agregasi trombosit. Wnt5 α menginduksi makrofag manusia sebagai respons terhadap mikobakteri dan struktur bakteri yang dilestarikan, berkontribusi pada regulasi sitokin pro-inflamasi melalui reseptor *frizzled* (Fzd). Wnt5 α juga diinduksi pada infeksi dan inflamasi lainnya seperti tuberkulosis, sepsis, psoriasis, rheumatoid arthritis, dan aterosklerosis. *Wnt signalling* yang bergantung pada beta-catenin meningkatkan respon inflamasi (Duscher & Shiffman, 2019 , p. 151).

Beta-catenin diketahui terakumulasi selama fibroproliferasi berperan dalam mekanisme yang menyebabkan jaringan parut hipertrofik/keloid (Hahn *et al*, 2016, p. 13). *Wnt signalling* secara intrinsik terlibat dalam pembentukan dermis dan struktur epidermis, baik selama perbaikan luka maupun selama perkembangan kulit (Duscher & Shiffman, 2019, p. 152). *Wnt signalling* juga telah terbukti penting dalam angiogenesis dan peningkatan endogen, serta memperbaiki *vascular defects*. (Duscher & Shiffman, 2019, p. 152).

Wound dressing disebut juga *surgical dressing*, *surgical pack*, *periodontal pack* maupun *periodontal dressing*. *Wound dressing* berguna sebagai penghalang

fisik dari lingkungan luar yang berguna sebagai proteksi lokasi luka dari kemungkinan intervensi penyembuhan (Baghani & Kadkhodazadeh, 2013, p. 183). Penggunaan *dressing* digunakan untuk meminimalkan infeksi pasca operasi dan perdarahan, mempercepat penyembuhan dengan cara melindungi permukaan luka terhadap trauma selama pengunyahan dan memberi perlindungan terhadap rasa sakit, yang disebabkan kontak luka dengan makanan dan lidah selama pengunyahan (Newman & Takei, 2015, p. 655-675).

Wound dressing diklasifikasikan berdasarkan bahannya menjadi 3, yaitu seng oksida mengandung eugenol, seng oksida tanpa mengandung eugenol, dan jenis lainnya (tanpa mengandung seng oksida maupun eugenol) (Sigusch *et al.* 2005, p. 401). Penggunaan yang paling sering dalam kedokteran gigi adalah seng oksida mengandung eugenol karena memiliki kelebihan dalam mengurangi rasa sakit pada jaringan sekitar (Baghani *et al.*, 2014, p. 187). Akan tetapi, eugenol memiliki kekurangan pada konsentrasi tinggi dan menimbulkan reaksi hipersensitivitas, respon alergi, dan iritasi kulit (Sarrami *et al.*, 2002, p. 257-59). Efek negatif ini menimbulkan pemikiran untuk mencari pengganti eugenol dari tanaman herbal yang mempunyai efek samping minimal.

Bahan alternatif alami yaitu kunyit (*Curcuma longa*). Kandungan aktif utama dari rimpang kunyit adalah kurkuminoid, merupakan senyawa flavonoid yang terdiri dari kurkumin (77%), demetoksikurkumin (17%), dan bisdemetoksikurkumin (3%) (Anand *et al.*, 2008, p. 1590-1611). Kurkumin merupakan molekul yang sangat pleiotropik, mampu berinteraksi dengan berbagai target molekul yang terlibat dalam inflamasi (Jurenka, 2009, p. 141-153). Kunyit dapat menjadi *wound dressing* dengan melindungi jaringan luka dari infeksi bakteri,

mengurangi peradangan, dan menginduksi sel proliferasi untuk proses rekonstruksi jaringan. Pada beberapa temuan didapatkan hasil adanya peningkatan proses *wound healing*, granulasi, pembentukan jaringan, deposisi kolagen, meningkatkan regenerasi epitel, meningkatkan proliferasi fibroblas dan kepadatan pembuluh darah (Akbik *et al.*, 2014, p. 2).

Seng oksida banyak diteliti selama beberapa tahun terakhir dalam kedokteran gigi karena memiliki efek sitotoksik dan antibakteri (Moradpoor *et al.*, 2021, p. 21189). Seng oksida memiliki sifat antibakteri terhadap bakteri gram positif dan biokompatibel dalam penyembuhan luka (Gutha *et al.*, 2017, p. 3). Seng oksida mendorong proses penyembuhan luka yang optimal, diperlukan fase perbaikan inflamasi, proliferasi cepat dan remodeling efektif (Batoool *et al.*, 2021, p. 896).

Adanya sifat anti inflamasi dan anti bakteri yang dimiliki kurkumin dari rimpang kunyit dan juga seng oksida, menimbulkan keinginan peneliti untuk memadukan seng oksida dengan ekstrak rimpang kunyit sebagai pengganti eugenol. Kombinasi ini diharapkan dapat digunakan sebagai *wound dressing*. Permasalahannya adalah sampai saat ini mekanisme secara biologi molekuler kombinasi seng oksida dan ekstrak rimpang kunyit sebagai *wound dressing* pada penyembuhan luka eksisi, belum dikaji dengan jelas.

Dasar penelitian ini untuk mengkombinasikan seng oksida dengan ekstrak kunyit dengan perbandingan 1:1 sebagai pengganti eugenol. Kombinasi ini diharapkan dapat digunakan sebagai *wound dressing*. Penelitian mekanisme *wound healing* dengan pemberian *wound dressing* kombinasi seng oksida dengan ekstrak kunyit secara *in vivo* dengan mentedeksi peningkatan ekspresi beta-catenin. Ekspresi beta-catenin selanjutnya digunakan untuk melakukan analisis mekanisme

wound healing dalam proses penyembuhan luka pada *Rattus norvegicus*. Melalui penelitian ini, diharapkan kombinasi seng oksida dengan ekstrak kunyit dapat menjadi salah satu alternatif *wound dressing* yang baik dan jelas mekanismenya dalam *wound healing* dalam fase inflamasi yang terjadi pada hitungan jam hingga 3 hari setelah cedera dan fase proliferasi yang terjadi pada hari ke 4 hingga hari ke 21. Dalam penelitian ini rentan waktunya dari hari ke 3 hingga ke 14.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah pemberian *wound dressing* kombinasi seng oksida dan ekstrak kunyit meningkatkan ekspresi beta-catenin pada jaringan luka *Rattus norvegicus* pada hari ke 3, 5, 7, dan 14?

1.3. Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui pengaruh pemberian *wound dressing* kombinasi seng oksida dengan ekstrak kunyit terhadap ekspresi beta-catenin pada jaringan luka *Rattus norvegicus* pada hari ke 3, 5, 7, dan 14

1.4. Manfaat Penelitian

Manfaat teoritis penelitian ini diharapkan dapat menjadi suatu informasi atau acuan referensi ilmiah mengenai pengaruh mengenai *wound dressing* kombinasi seng oksida dengan ekstrak kunyit terhadap ekspresi beta-catenin pada jaringan luka *Rattus norvegicus*.