

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Komplikasi pasca pencabutan gigi dapat menimbulkan berbagai masalah, karena dapat menyebabkan berbagai keluhan dan ketidaknyaman pasien. Komplikasi yang timbul berkisar antara 1-11,5% (Simon and Matee, 2001; Pedlar and Jhon, 2001), dan menurut Friedman (2007), sebanyak sebelas juta pasien perhari mengalami komplikasi seperti rasa nyeri, bengkak, gangguan fungsi pengunyahan dan fungsi bicara pasca pengambilan gigi molar ketiga. Kareem (2008) menyatakan dari 141 pasien dengan 159 gigi yang dicabut, 17 soket (10,7 %) mengalami komplikasi berupa osteitis lokalisata, 13 soket (8,2 %) alveolar osteitis akut, 3 soket (1,9 %) inflamasi akut.

Penyembuhan luka pencabutan gigi merupakan proses yang kompleks, melibatkan kemotaksis berbagai sel ke daerah luka, transformasi sel mesenkim menjadi sel osteoprogenitor, proliferasi dan diferensiasi osteoblas, sintesis matriks, mineralisasi, maturasi dan remodeling tulang (Lalani, 2002; Mohamed *et al.*, 2013). Penyembuhan luka pasca pencabutan gigi pada dasarnya sama dengan penyembuhan jaringan lainnya, terdiri dari fase inflamasi, fase proliferasi dan fase remodeling. Ketiga fase tersebut melibatkan proses vaskuler, seluler dan biokimia (MacKay and Miller, 2003; Hupp, 2008).

Fase inflamasi dimulai segera setelah terjadi luka dan berlangsung sampai sampai hari ke-5. Pada fase ini dilepaskan sitokin dan factor pertumbuhan

diikuti rekrutmen, proliferasi, diferensiasi sel mesenkim, revaskularisasi dan remodeling jaringan (Schmidt-Bleek *et al.*, 2015). Pada awal fase inflamasi platelet melepaskan factor pertumbuhan, *Transforming Growth Factor- β 1* (TGF- β 1), *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF), *Epidermal Growth Factor* (EGF) dan *Fibroblast Growth Factor* (FGF). Faktor pertumbuhan ini terlibat pada respon awal perbaikan jaringan (Shetty and Bertolami, 2004; Guo S and Dipietro, 2010; Mohamed *et al.*, 2013). *Transforming Growth Factor- β 1*, *Insulin-Like Growth Factors* (IGFs) dan *Bone Morphogenetic Protein superfamily* (BMPs) mempengaruhi aktivitas osteoblas dalam menginduksi, memodulasi pertumbuhan tulang (Zhao, 2003; Bikle, 2008), sedangkan VEGF dan PDGF terlibat dalam angiogenesis dan pembentukan tulang (Luu *et al.*, 2008).

Transforming Growth Factor- β berperan disetiap tahap penyembuhan tulang. Pada fase inflamasi menginisiasi dan mengontrol kemotaksis, aktivasi dan survival sel inflamasi, menginduksi transformasi monosit menjadi makrofag (Behm *et al.*, 2012; Kasagi and Chen 2013). Pada fase proliferasi TGF- β 1 memediasi migrasi dan proliferasi sel endotel, keratinosit dan fibroblas membentuk jaringan granulasi (Li *et al.*, 2007; Chua *et al.*, 2000; Lalani *et al.*, 2003; Chen *et al.*, 2004), menstimulasi ekspresi faktor angiogenik (VEGF dan bFGF) untuk angiogenesis. Pada osteogenesis meregulasi pembentukan tulang dengan menghambat fibroblas, menstimulasi migrasi, proliferasi dan diferensiasi sel mesenkim menjadi osteoblas, menghambat apoptosis osteoblas dan meningkatkan sintesis dan mineralisasi matriks tulang (Karsenty and Wagner, 2002; Lalani, 2002; Maeda *et al.*, 2002) merekrut prekursor osteoklas untuk resorpsi tulang (Karsenty and Wagner, 2002; Janssens *et al.*, 2005; Devescovi *et al.*, 2008).

Lalani (2002), mengamati karakteristik spasial dan temporal faktor pertumbuhan TGF- β 1, VEGF, PDGF, FGF-2 dan BMP-2 pada penyembuhan pasca pencabutan gigi kelinci dan menyatakan distribusi dan intensitas ekspresi TGF- β 1 meningkat 48 jam sampai hari ke-4, hari ke-7 terjadi penurunan ekspresi, pada hari ke-14 terjadi peningkatan ekspresi dan ekspresi mencapai puncaknya, pada hari ke-28 terjadi penurunan ekspresi TGF- β 1.

Pada penyembuhan luka VEGF memiliki berbagai aktivitas biologi, pada fase inflamasi meningkatkan permeabilitas kapiler, mendegradasi membran basalis pembuluh darah (Nagami *et al.*, 2027), membantu merekrut sel inflamasi (monosit/makrofag) ke daerah luka (Barleon *et al.*, 1996; Leek *et al.*, 2000). Pada fase reparatif menstimulasi migrasi dan proliferasi sel endotel (Akeno *et al.*, 2001), keratinosit, fibroblast (Farerra, 2004). Pada osteogenesis memodulasi perekrutan, proliferasi dan diferensiasi sel osteoprogenitor menjadi osteoblas (Fiedler *et al.*, 2005), meningkatkan sintesis dan mineralisasi matriks tulang (aktivitas alkali fosfatase) (Street *et al.*, 2002; Mayr-Wohlfart *et al.*, 2002). Pada remodeling tulang VEGF merekrut sel endotel dan osteoklas, meregulasi diferensiasi dan maturasi osteoklas (Deckers *et al.*, 2000) dan mengaktifkan osteoklas untuk mendegradasi matriks tulang (Engsig *et al.*, 2000; Yang *et al.*, 2012).

Ekspresi VEGF pasca pencabutan gigi marmut pada penelitian Lalani (2002) ekspresi sedikit meningkat 48 jam sampai hari ke-4. Pada hari ke-7 ekspresi meningkat 3x lipat, mencapai puncaknya dan ekspresi stabil sampai hari ke-14. Dari hari ke-14 sampai hari ke-28 ekspresi menurun.

Pembentukan tulang (osteogenesis) ditandai dengan urutan peristiwa yang dimulai dengan aktivasi osteoklas, proliferasi sel osteoprogenitor, diferensiasi

preosteoblas menjadi osteoblas, deposisi matriks dan mineralisasi (Algenstaedt *et al.*, 2006; Robling *et al.*, 2006; Lakey *et al.*, 2008). Pembentukan tulang dimulai pada hari ke empat pasca pencabutan. Pada hari ke-8 bagian apikal soket terisi oleh tulang imatur, pada hari ke-10 sebagian besar soket terisi tulang imatur dan hari ke-20 seluruh soket telah diisi dengan tulang imatur (Stojanović *et al.*, 2011).

Huang *et al* (2007), menyatakan proliferasi sel osteoprogenitor terjadi pada hari ke-4, diferensiasi osteoblas dimulai dari hari ke-5 dan berlangsung sampai hari ke-14 dan tahap akhir diferensiasi dan maturasi osteoblas dimulai hari ke-15 dan berlangsung sampai hari ke-28. Pada tahap awal diferensiasi sel osteoprogenitor ekspresi TGF- β 1 meningkat, sebaliknya pada tahap akhir diferensiasi ekspresi TGF- β menurun (Spinella-Jaegle *et al.*, 2001). Ekspresi VEGF ditemukan dalam jumlah sedikit pada tahap awal diferensiasi sebaliknya ekspresi VEGF meningkat ditahap akhir diferensiasi dan maturasi osteoblas (Deckers *et al.*, 2000).

Penyembuhan luka pasca pencabutan gigi dapat dipercepat dengan berbagai upaya, diantaranya melakukan pencabutan dengan teknik yang benar dan trauma yang minimal, pemberian obat-obatan baik secara sistemik maupun secara lokal ke dalam soket gigi. Obat yang lazim diaplikasikan untuk mencegah terjadinya infeksi adalah antiseptik, seperti povidone iodine atau klorheksidin. Obat ini memiliki kelebihan, dapat membunuh bakteri dan mencegah bakteremia. Dibalik keunggulannya iodine memiliki kekurangan yaitu bersifat iritatif dan toksik bila masuk ke pembuluh darah. Dalam penggunaan harus diencerkan, karena pada konsentrasi tinggi menyebabkan iritasi kulit, menghambat migrasi netrofil, memperpendek umur monosit, merusak fibroblas, keratinosit dan osteoblas (Balin and Pratt 2002; Delilbasi *et al.*, 2002; Hoang *et al.*, 2003; Vogt, 2006; Schmidlin, 2009).

Klorheksidin merupakan agen antimikroba spektrum luas, digunakan untuk mencegah kolonisasi bakteri dan meningkatkan penyembuhan luka pasca pencabutan gigi, ditoleransi dengan baik oleh sistem imun dan tidak menimbulkan resistensi. Penelitian tentang efektivitas klorheksidin dalam meningkatkan penyembuhan luka pada rongga mulut tidak semuanya mempercepat penyembuhan. Dorri *et al.*, (2010), menyatakan klorheksidin pada konsentrasi tinggi (lebih dari 0,5%) sitotoksik terhadap sel dan menunda penyembuhan luka (Rajabalian, 2009). Jika dipakai dalam jangka waktu lama dapat menyebabkan mulut kering, rasa terbakar pada mukosa, gangguan indera perasa, perubahan warna gigi dan restorasi, ulserasi pada mulut dan komplikasi pada lambung (Dorri *et al.*, 2010). Efek samping yang ditimbulkan menimbulkan kerugian, oleh karena itu dilakukan penelitian untuk mencari obat pengganti, dengan beralih ke tanaman obat.

Tanaman obat memiliki efek terapi yang menjanjikan dengan efek samping minimal dibandingkan dengan obat kimiawi (Cheppy, 2001; Hembing, 2001). Penggunaan tanaman sebagai obat sudah dikenal baik di negara berkembang maupun negara maju. *World Health Organization* menyatakan 70-80% populasi di Asia dan Afrika masih tergantung pada tanaman obat sebagai pengobatan primer, karena tanaman obat lebih murah, mudah didapat dengan efek samping yang minimal (Fernandes *et al.*, 2012).

Umbi sarang semut (*Myrmecodia pendens*) adalah salah satu tanaman yang dapat dikembangkan sebagai tanaman obat, karena mengandung flavonoid, tanin, tokoferol, saponin dan alkaloid (Subroto dan Saputro, 2006; Soeksmanto *et al.*, 2010), yang berefek sebagai antibakteri, antiinflamasi, antioksidan.

Isolasi senyawa aktif *Myrmecodia* dilakukan oleh beberapa peneliti diantaranya: Hertiani *et al.*, (2010), melakukan uji fitokimia umbi *Myrmecodia* genus *pendens* dan *tuberosa*, dan menyatakan *Myrmecodia pendens* mengandung

flavonoid, tanin, triterpenoid, saponin, kuinon, dan glikosida, sedangkan *Myrmecodia tuberosa* mengandung terpen dan senyawa fenolik, selanjutnya peneliti melakukan uji imunostimulan proliferasi limfosit dan fagositosis makrofag (ekstrak etanol, fraksi n-heksana, etil asetat dan air, konsentrasi 10, 20, 50 dan 100 µg/mL) dan menyatakan efek fagositosis makrofag *Myrmecodia pendens* 50 µg/mL lebih tinggi dibandingkan *Myrmecodia tuberosa*.

Muslichah (2013), melakukan pengujian aktivitas antiinflamasi paling optimal dari ekstrak total etanol 70%, fraksinasi n-heksan, fraksi etil asetat, dan fraksi etanol 70% *Myrmecodia pendens* dan menyatakan penggunaan dalam bentuk ekstrak total etanol 70% lebih baik dibanding dalam bentuk fraksinasi.

Satari dkk (2012) melakukan uji fitokimia, *Myrmecodia pendens* fraksi air, fraksi n-heksan dan fraksi etil asetat dan menyatakan fraksi tersebut memiliki efek antibakteri terhadap *Streptococcus viridans* dan Fatriadi (2014) melakukan uji fitokimia umbi *Myrmecodia pendens* fraksi air, fraksi n-heksan dan fraksi etil asetat dan menyatakan umbi tersebut mengandung fenolik, tanin, flavonoid, terpenoid dan memiliki efek antibakteri terhadap *Streptococcus sanguis*.

Ismardianita dkk (2016), mengamati perbedaan jaringan granulasi (makrofag, fibroblas dan angiogenesis) pasca pemberian ekstrak etanol umbi sarang semut spesies (*Hypnophytum furmicarum jack*) secara oral dengan dosis 4,65, 6,2 dan 9,3 mg, dan menyatakan dosis 4,65 merupakan dosis yang efektif dalam mempercepat pembentukan jaringan granulasi.

Koa *et al* (2016), mengamati penyembuhan luka pencabutan gigi yang diaplikasi dengan pasta *Myrmecodia pendens* konsentrasi 1,5%, 3%, 5% dan

menyatakan konsentrasi 3% memberikan efek terapeutik pada penyembuhan jaringan lunak rongga mulut.

Penelitian pendukung untuk menentukan konsentrasi efektif ekstrak etanol umbi *Myrmecodia pendens* terhadap ekspresi TGF- β , VEGF dan jumlah osteoblas pasca pencabutan gigi telah peneliti lakukan, yaitu dengan mengaplikasikan ekstrak etanol umbi *Myrmecodia pendens* konsentrasi 5%, 10%, 20% dan 30% ke soket gigi, ternyata konsentrasi yang efektif dalam menstimulasi ekspresi TGF- β 1, VEGF adalah konsentrasi 10%. Berdasarkan latar belakang diatas, maka akan diteliti pengaruh pemberian ekstrak etanol umbi *Myrmecodia pendens* terhadap ekspresi TGF- β 1, VEGF dan jumlah osteoblas pada luka pasca pencabutan gigi.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang dari uraian di atas maka dirumuskan masalah sebagai berikut:

1. Apakah ada pengaruh aplikasi ekstrak etanol umbi *Myrmecodia pendens* 10% terhadap ekspresi TGF- β 1 dari soket pasca pencabutan gigi pada hari ke 3, 7, 14 dan 21 pasca pencabutan gigi.
2. Apakah ada pengaruh aplikasi ekstrak etanol umbi *Myrmecodia pendens* 10% terhadap ekspresi VEGF dari soket pasca pencabutan gigi pada hari ke 3, 7, 14 dan 21 pasca pencabutan gigi.
3. Apakah ada pengaruh aplikasi ekstrak etanol umbi *Myrmecodia pendens* 10% terhadap jumlah osteoblas dari soket pasca pencabutan gigi pada hari ke 3, 7, 14 dan 21 pasca pencabutan gigi.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk menganalisis pengaruh aplikasi ekstrak etanol umbi *Myrmecodia pendens* 10% terhadap ekspresi TGF- β 1, VEGF dan jumlah osteoblas dari luka soket pasca pencabutan gigi.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis pengaruh aplikasi ekstrak etanol umbi *Myrmecodia pendens* 10% terhadap ekspresi TGF- β 1 pada hari ke 3, 7, 14 dan 21 pasca pencabutan gigi.
2. Menganalisis pengaruh aplikasi ekstrak etanol umbi *Myrmecodia pendens* 10% terhadap ekspresi VEGF pada hari ke 3, 7, 14 dan 21 pasca pencabutan gigi.
3. Menganalisis pengaruh aplikasi ekstrak etanol umbi *Myrmecodia pendens* 10% terhadap jumlah osteoblas pada hari ke 3, 7, 14 dan 21 pasca pencabutan gigi.

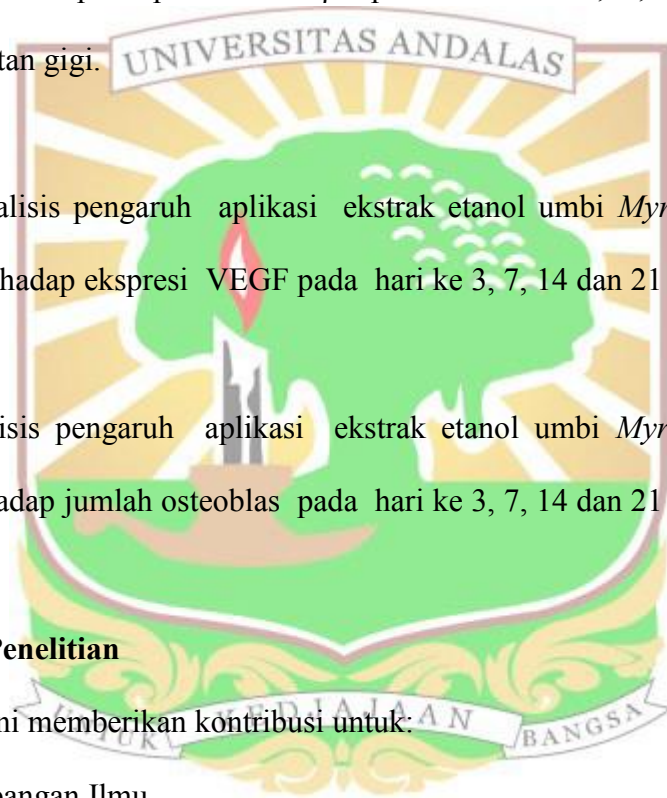
1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini memberikan kontribusi untuk:

1. Perkembangan Ilmu

Penelitian ini dapat memberikan informasi yang bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang kedokteran gigi, khususnya peranan ekstrak umbi *Myrmecodia pendens* terhadap penyembuhan luka pasca pencabutan gigi.

2. Manfaat praktis.



Manfaat praktis adalah membantu klinisi dokter gigi dalam mempercepat proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi, dengan mengaplikasikan ekstrak etanol umbi *Myrmecodia pendens* sebagai terapi alternatif.

