

Literature Review

**PENGUNAAN OBAT KARDIOVASKULAR TERHADAP PROSES
PENYEMBUHAN LUKA JARINGAN RONGGA MULUT**

SKRIPSI

**Diajukan Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran Gigi**

NURUL HASRUL

J011 17 1301



**DEPARTEMEN BEDAH MULUT
PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER GIGI
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

2020

Literature Review

**PENGGUNAAN OBAT KARDIOVASKULAR TERHADAP PROSES
PENYEMBUHAN LUKA JARINGAN RONGGA MULUT**

SKRIPSI

*Diajukan Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran Gigi*

NURUL HASRUL

J011 17 1301

**DEPARTEMEN BEDAH MULUT
PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER GIGI
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

2020

HALAMAN PENGESAHAN

**Judul : Penggunaan Obat Kardiovaskular Terhadap Proses Penyembuhan
Luka Jaringan Rongga Mulut**

Oleh : Nurul Hasrul/J111 71 301

**Telah Diperiksa dan Disahkan
Pada Tanggal 9 Agustus 2020**

Oleh :

Pembimbing

drg. Surijana Mappangara, M.Kes. Sp.Perio (K)

NIP. 19590901 198702 2 001

Mengetahui,

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi

Universitas Hasanuddin

drg. Muhammad Ruslin, M.Kes., Ph.D., Sp.BM(K)

NIP. 19730702 200112 1 001

SURAT PERNYATAAN

Dengan ini menyatakan bahwa mahasiswa yang tercantum dibawah ini:

Nama : Nurul Hasrul

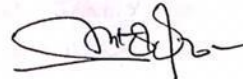
NIM : J011171301

Judul :Penggunaan Obat Kardiovaskular Terhadap Proses Penyembuhan
Luka Jaringan Rongga Mulut

Menyatakan bahwa judul skripsi yang diajukan adalah judul yang baru dan tidak terdapat di Perpustakaan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin.

Makassar, 10 Agustus 2020

Koordinator Perpustakaan FKG UNHAS



Amiruddin, S.Sos

NIP. 19661121 199201 1 003

ABSTRAK

Penggunaan Obat Kardiovaskular Terhadap Proses Penyembuhan Luka Jaringan Rongga Mulut

Nurul Hasrul

Mahasiswa Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin

Nurulhasrul55@gmail.com

Latar belakang : Obat kardiovaskular dapat menyebabkan beberapa manifestasi oral. Manifestasi oral yang paling sering terjadi adalah *xerostomia*. Terjadinya *xerostomia* dapat menghambat proses penyembuhan luka berdampak terhadap pembentukan jaringan granulasi yang mengganggu fase proliferasif dan proses inflamasi yang lebih lama oleh *polymorphonuclear neutrophil* yang mengganggu fase inflamasi. **Tujuan** : Menjelaskan penggunaan konsumsi obat kardiovaskular terhadap proses penyembuhan luka jaringan rongga mulut. **Metode** : Metode yang digunakan dalam penulisan ini adalah *literature review*. **Hasil** : Dari hasil sintesis 6 jurnal penelitian ilmiah didapatkan bahwa manifestasi oral yang paling sering terjadi adalah *xerostomia*. Obat yang paling berpotensi menyebabkan *xerostomia* ialah *beta blocker*, *diuretic*, dan *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACE-i)*. **Simpulan** : Penggunaan obat kardiovaskular secara tidak langsung dapat menghambat proses penyembuhan luka. Hal ini disebabkan oleh karena obat kardiovaskular dapat menyebabkan terjadinya *xerostomia* sehingga berdampak pada proses penyembuhan luka.

Kata Kunci : Obat Kardiovaskular, *Xerostomia*, dan Penyembuhan Luka

ABSTRACT

Use of Cardiovascular Drugs to the Process of Wound Healing of Oral Cavity Tissue

Nurul Hasrul¹

¹Student of the Faculty of Dentistry, Hasanuddin University

Nurulhasrul55@gmail.com¹

Background : Cardiovascular drugs can cause several oral manifestations. the most common oral manifestation is *xerostomia*. The occurrence of *xerostomia* can inhibit the wound healing process has an impact on the formation of granulation tissue that interferes with the proliferative phase and the longer inflammatory process by polymorphonuclear neutrophils that interfere with the inflammatory phase. **Objective :** To explain use of cardiovascular drug consumption to the wound healing process of oral tissue. **Method :** The method used in this paper is literature review. Results: From the results of the synthesis of 6 journals of scientific research, it was found that the most common oral manifestation was *xerostomia*. The most potent drugs to cause *xerostomia* are *beta blockers*, *diuretics*, and *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACE-i)*. **Conclusion :** the use of cardiovascular drugs can indirectly hinder the wound healing process. this is because cardiovascular drugs can cause *xerostomia*, which affects the wound healing process

Keywords: Cardiovascular Drugs, Xerostomia, and Wound Healing

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum warahmatullahi wabaraktuh

Segala puji syukur kehadirat Allah SWT karena berkat rahmat dan hidayah-Nya penulis memperoleh ilmu dan pengetahuan untuk menyelesaikan skripsi yang berjudul “Penggunaan Obat Kardiovaskular Terhadap Proses Penyembuhan Luka Jaringan Rongga Mulut” dengan baik, sekaligus menjadi syarat untuk menyelesaikan pendidikan strata satu di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin.

Pada kesempatan ini, penulis haturkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Kedua orang tua dari penulis, Ayahanda **Alm.Ir.H. Hasrul, A.S.** dan Ibunda **Ir.Hj.Nurhaidah** dan kakak dari penulis **M.Reza Hasrul, M.Feto Hasrul, M.Iqra Hasrul, Nurrefera Hasrul, dan Nurul Namirah Kamaruddin** yang telah setia memberi motivasi, doa dan dukungan dalam berbagai aspek.
2. **drg. Surijana Mappangara, M.Kes, Sp.Perio (K)** selaku dosen pembimbing yang telah dengan sabar memberi arahan, membimbing dan senantiasa memberikan nasehat kepada penulis selama penyusunan skripsi ini.
3. **drg. Muhammad Ruslin, M.Kes. Ph.D., Sp.BM. (K)**, sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin atas bantuan dan bimbingannya selama penulis menjalani proses perkuliahan.
4. **Dr.drg Juni Jekti Nugroho Sp.KG(K)** selaku dosen penasehat akademik dari penulis yang telah banyak memberi masukan dan motivasi selama perkuliahan dari penulis.
5. Teman seperjuangan skripsi, saudara **M.Ikhsan Rizaldi** yang telah banyak membantu penulis dalam penyusunan skripsi dan banyak memberi motivasi bagi penulis.
6. **Seluruh Dosen, Staf Akademik, Staf Perpustakaan FKG Unhas, dan Staf Bagian Ilmu Bedah Mulut** yang telah banyak membantu penulis.

Akhir kata, penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu untuk semua dukungan dan motivasi yang diberikan kepada penulis. Penulis menyadari bahwa dalam skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan dan masih terdapat banyak kekurangan serta kesalahan yang tidak disadari penulis. Penulis mengharapkan kritik dan saran dari pembaca, demi perbaikan penulisan selanjutnya di masa yang akan datang.

Makassar, 8 Agustus 2020

Nurul Hasrul

DAFTAR ISI

<i>HALAMAN PENGESAHAN</i>	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
<i>SURAT PERNYATAAN</i>	<i>III</i>
<i>ABSTRAK</i>	<i>V</i>
<i>KATA PENGANTAR</i>	<i>VII</i>
<i>DAFTAR GAMBAR</i>	<i>IX</i>
<i>BAB I PENDAHULUAN</i>	<i>1</i>
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Tujuan Penulisan	2
1.3 Manfaat Penulisan	2
1.3.1 Manfaat Teoritis	2
1.3.2 Manfaat Klinisi	3
<i>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</i>	<i>4</i>
2.1 Kardiovaskular	4
2.1.1 Definisi Kardiovaskular	4
2.1.2 Penyakit Kardiovaskular	4
2.1.3 Jenis Penyakit Kardiovaskular.....	4
2.2 Obat Penyakit Kardiovaskular	5
2.2.1 Hipertensi.....	5
2.2.2 Angina dan Iskemik Jantung lainnya	6
2.2.3 Gagal Jantung Kongesti	7
2.2.4 Aritmia Jantung	7
2.3 Manifestasi Oral Obat Penyakit Kardiovaskular	8
2.3.1 <i>Xerostomia</i>	8
2.4 Luka	10
2.4.1 Definisi Luka	10
2.4.2 Jenis Luka	10
2.4.3 Fase Penyembuhan Luka	10
2.4.4 Komplikasi Penyembuhan Luka	14
2.5 Pengaruh <i>Xerostomia</i> Terhadap Penyembuhan Luka	15
<i>BAB III METODE PENULISAN</i>	<i>19</i>
3.1 Desain Penulisan.....	19

3.2 Sumber Penulisan	19
3.3 Kriteria Penulisan	19
3.4 Kata Kunci.....	19
3.5 Alur Penulisan	20
<i>BAB IV PEMBAHASAN</i>	21
<i>BAB V SIMPULAN</i>	23
5.1 SIMPULAN	23
<i>DAFTAR PUSTAKA</i>	24
<i>LAMPIRAN</i>	28

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Anatomi Jantung	1
Gambar 2.2 <i>Xerostomia</i>	9
Gambar 2.3 Diagram Proses Penyembuhan Luka	12

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit kardiovaskular menjadi penyebab kematian sebanyak 17,3 juta penduduk dunia. Sekitar 3 juta dari kematian tersebut terjadi sebelum usia 60 tahun. Kematian yang disebabkan oleh penyakit kardiovaskular, khususnya penyakit kardiovaskular koroner dan stroke diperkirakan akan terus mengalami peningkatan hingga mencapai 23,3 juta kematian pada tahun 2030.¹

Penyakit kardiovaskular umumnya mengacu pada kondisi yang melibatkan penyempitan atau pemblokiran pembuluh darah yang bisa menyebabkan serangan kardiovaskular, nyeri dada (angina) atau stroke. Kondisi kardiovaskular lainnya yang memengaruhi otot kardiovaskular, katup atau ritme, juga dianggap sebagai bentuk penyakit kardiovaskular.³

Berdasarkan Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, angka kejadian penyakit jantung dan pembuluh darah semakin meningkat dari tahun ke tahun, 15 dari 1000 orang, atau sekitar 2.784.064 individu di Indonesia menderita penyakit kardiovaskular.²

Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, 34,1% penduduk Indonesia dari yang menderita penyakit kardiovaskular rutin menggunakan obat penyakit kardiovaskular.²

Obat-obat penyakit kardiovaskular ada beberapa macam dan golongan tergantung dari penyakit kardiovaskular yang di derita. Penyakit kardiovaskular terbagi menjadi 3 golongan, yaitu gangguan fungsi jantung, gangguan struktur jantung, dan gangguan sistem vaskular.³

Obat-obatan yang dikonsumsi oleh pasien penyakit kardiovaskular memiliki beberapa efek samping, salah satunya adalah manifestasi oral, yaitu *xerostomia*, lesi mulut, dan pembesaran gingiva. Beberapa manifestasi oral yang ditimbulkan yang paling banyak terjadi adalah *xerostomia*.^{4,8}

Obat-obatan kardiovaskular dapat memengaruhi aliran saliva dengan memicu aksi sistem saraf autonom yang secara langsung bereaksi pada proses

selular yang diperlukan untuk salivasi dan juga dapat secara tidak langsung memengaruhi aliran saliva dengan mengubah keseimbangan cairan dan elektrolit atau dengan memengaruhi aliran darah ke kelenjar sehingga terjadi *xerostomia*.⁹

Xerostomia dapat menyebabkan perubahan komposisi saliva dianggap sebagai hipofungsi kelenjar ludah (SGH). Hipofungsi kelenjar ludah menghasilkan perubahan dalam semua fungsi fisiologis air liur, seperti pelumasan dan perlindungan mukosa mulut, pembersihan mekanis gigi dan mukosa, pengaturan pH, pemeliharaan integritas gigi, aktivitas antibakteri, dan juga memiliki efek terhadap penyembuhan luka.¹⁵

Penyembuhan luka adalah proses yang kompleks dan dinamis yang sangat bergantung pada kondisi daerah sekitar luka dan kondisi tubuh yang mengalami luka. Fase Penyembuhan luka terbagi menjadi 4 fase yaitu fase hemostasis, fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase remodelling.¹⁷

Menurut hasil penelitian Claudia, dkk pada tahun 2015 terjadi keterlambatan penyembuhan luka pada tikus dengan hiposalivasi hal ini dikarenakan oleh penggantian bekuan darah secara lambat oleh jaringan granulasi sehingga menunda proses epitelisasi pada fase proliferasi dan juga proses inflamasi yang lebih lama oleh polymorphonuclear neutrophil pada fase inflamasi.²⁸

Berdasarkan uraian diatas maka penulis ingin mengkaji lebih lanjut mengenai dampak penggunaan obat kardiovaskular terhadap proses penyembuhan luka

1.2 Tujuan Penulisan

Secara Umum *litelatur review* ini bertujuan untuk :

Menjelaskan penggunaan konsumsi obat kardiovaskular terhadap proses penyembuhan luka jaringan rongga mulut

1.3 Manfaat Penulisan

1.3.1 Manfaat Teoritis

Dapat menambah wawasan mahasiswa fakultas kedokteran gigi mengenai penggunaan obat kardiovaskular terhadap proses penyembuhan luka jaringan rongga mulut

1.3.2 Manfaat Klinisi

- a. Dapat lebih memerhatikan hal-hal mengenai kesehatan khususnya yang berkaitan dengan dampak yang dapat ditimbulkan akibat penggunaan obat kardiovaskular
- b. Dapat menjadi acuan bagi dokter gigi untuk mempertimbangkan prosedur perawatan/tindakan bagi pasien yang menggunakan obat kardiovaskular

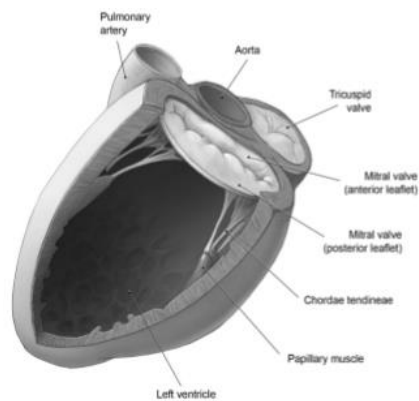
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kardiovaskular

2.1.1 Definisi Kardiovaskular

Sistem Kardivaskular merupakan organ sirkulasi darah yang terdiri dari jantung, pembuluh darah, dan saluran limfe. Sistem ini berfungsi untuk mengangkut oksigen, nutrisi dan zat – zat lain untuk didistribusikan ke seluruh tubuh serta membawa bahan – bahan hasil akhir metabolisme untuk dikeluarkan dari tubuh.⁵



Gambar 2.1 Anatomi Jantung

Sumber : Ramli D, Karani Y. Anatomi dan Fisiologi Kompleks Mitral. Jurnal Kesehatan Andalas. 2018. 7(2): 104

2.1.2 Penyakit Kardiovaskular

Penyakit kardiovaskular adalah kondisi yang memengaruhi irama jantung, kekuatan kontraksi, aliran darah yang melalui bilik jantung, aliran darah miokard, serta sirkulasi perifer yang menyebabkan perubahan-perubahan dalam fungsi jantung. Orang dewasa mengalami perubahan pada fungsi jantung akibat kalsifikasi jalur konduksi, penebalan dan gangguan katup jantung karena akumulasi lipid dan fibrosis, serta penurunan jumlah sel pacemaker.³

2.1.3 Jenis Penyakit Kardiovaskular

Penyakit kardiovaskular digolongkan ke dalam 3 bentuk gangguan system kardiovaskular yaitu :²

- a. Gangguan Fungsi Jantung
- b. Gangguan Struktur Jantung
- c. Gangguan Sistem Vaskular

2.2 Obat Penyakit Kardiovaskular

2.2.1 Hipertensi

a. Diuretik Thiazide

Diuretika Thiazide dianggap sebagai obat yang menjadi pilihan utama dari hipertensi dan biasanya digunakan sebagai terapi awal bagi kebanyakan penderita TD Tinggi, sebagai obat tunggal atau dikombinasi dengan antihipertensive golongan lain yang meningkatkan efektivitas. Zat-zat yang paling digunakan yaitu zat long-acting dikarenakan takarannya yang praktis sebagai single-dose yang menyebabkan pasien *drug compliance*.⁸

Contoh dari *diuretik thiazide* adalah *chlorothiazide*, *hydrochlorothiazide*, *loop diuretic*, *bumetanide*, *furosemide*, dan *potassium-sparing*. Obat diuretik thiazide ini menyebabkan efek samping seperti *xerostomia*, hipotensi ortostatik, dan lesi.⁴

Hal ini disebabkan oleh beberapa hal seperti *xerostomia* yang sebagian besar disebabkan oleh *loop diuretic* sedangkan lesi disebabkan oleh adanya interaksi obat dengan NSAID.⁴

b. Beta Blockers

Beta blockers adalah anti-adrenergik dengan jalan menempati secara bersaing reseptor β -adrenergik dengan dibloknya reseptor ini mengakibatkan peniadaan atau penurunan kuat aktivitas adrenalin dan noradrenalin(NA). Reseptor- β terdapat 2 jenis yaitu $\beta 1$ dan $\beta 2$.⁴

Reseptor $\beta 1$ terdapat di jantung apabila reseptor ini diblok akan mengakibatkan pelemahan daya kontraksi, penurunan frekuensi jantung, dan perlambatan penyaluran implus di jantung⁴

Reseptor $\beta 2$ terdapat di bronchia apabila reseptor ini diblok akan menimbulkan penciutan bronchia dan vasokonstriksi perifer agak ringan

yang bersifat sementara dan mengganggu mekanisme *hemostasis* untuk memelihara kadar-glukosa dalam darah.⁴

Contoh dari beta bloker adalah *acebutolol* dan *atenolol*. Obat beta bloker dapat menyebabkan efek samping yaitu *xerostomia*, lesi mulut, dan hipotensi ortostatik.⁸

c. Penyekat α -adrenergik

Contoh dari obat penyekat α -adrenergik yaitu *doxazosin*, *prazosin*, *tamsulosin*, dan *terazosin*. Obat penyekat α -adrenergik memiliki efek samping *xerostomia*, pening, dan vertigo⁸

d. Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibitor

Contoh dari obat ACE Inhibitor adalah *benazepril*, *captopril*, *enalapril*, *fosinopril*, *lisinopril*, *quinapril*, dan *ramipril*. Obat pengambat ACE memiliki efek samping batuk, angioedema orofasial (pembengkakan rongga mulut, lidah, palatum, dan uvula), dan *xerostomia* ringan⁸

e. Penyekat Saluran Kalsium

Contoh dari obat penyekat saluran kalsium adalah *amlodipine*, *diltiazem*, *felodipine*, *nisoldipine*, *nifedipine*, *nicardipine*, *isradipine*, dan *verapamil*. Obat penyekat saluran kalsium ini memiliki efek samping pembesaran gingiva dan pening pada pasien⁸

f. Anti-adrenergik sentral

Contoh dari obat anti-adrenergik sentral adalah *clonidine* dan *metildopa*. Obat ini memiliki efek samping hipotensi ortostatik, hipertensi pantul, lesi lichenoid, dan *xerostomia* pada pasien⁸

2.2.2 Angina dan Iskemik Jantung lainnya

a. Nitrat

Contoh dari obat nitrat adalah *nitrogliserin* dan *isosorbide dinitrat*. Obat ini memiliki efek samping sakit kepala, hipotensi ortostatik, dan pening^{4,8}

b. Penyekat Saluran Kalsium

Contoh dari obat penyekat saluran kalsium adalah *amlodipine*, *bepidil*, *diltiazem*, *nifedipine*, dan *verapamil*. Obat ini memiliki efek samping hipotensi ortostatik dan pembesaran gingiva^{4,8}

c. Penyekat β Kardioselektif

Contoh dari obat penyekat kardioselektif adalah *atenolol*, *metoprolol*, *nadolol*, dan *propranolol*. Obat ini memiliki hipotensi ortostatik dan lesi vesikulobulosa.^{4,8}

2.2.3 Gagal Jantung kongesti

a. Diuretik

Contoh dari obat diuretik adalah *thiazide*, *hidroklorothiazid*, *loop diuretic*, dan *furosemide*. Obat ini memiliki efek samping *xerostomia*^{4,8}

b. Agonis Reseptor Adrenergik

Contoh dari obat agonis reseptor adrenergic adalah *dobutamine*. Obat ini memiliki efek samping *xerostomia* dan hipotensi ortostatik^{4,8}

c. Vasodilator

Contoh dari obat vasodilator adalah *hydralazine*. Obat ini memiliki efek samping *xerostomia*^{4,8}

d. ACE Inhibitor

Contoh dari obat ACE Inhibitor adalah *captopril*, *enalapril*, *lisinopril*, *quinapril*, dan *fosinopril*. Obat ini memiliki efek samping *xerostomia* dan lesi mulut^{4,8}

e. Penyekat Saluran Kalsium

Contoh dari obat penyekat saluran kalsium adalah *diltiazem*, *verapamil*, *amlodipine*, *felodipine*, *isradipine*, *nicardipine*, *nifedipine*, dan *nisoldipine*. Obat ini memiliki efek samping *xerostomia* dan pembesaran gingiva khususnya dalam konsumsi obat *nifedipine* dan *amlodipine*^{4,8}

2.2.4 Aritmia Jantung

a. Penyekat Saluran Natrium

Contoh dari obat penyekat saluran natrium adalah *quinidine*, *prokainamid*, *disopiramid*, *lidokain*, *fenitoin*, *maxiletine*, *flecainide*, dan *propafenone*. Obat ini memiliki efek samping lesi mulut, *xerostomia* yang hebat, pembesaran gingiva, dan pendarahan gingiva^{4,8}

b. Penyekat β Adrenergik

Contoh dari obat penyekat β Adrenergik adalah *metoprolol* dan *propranolol*. Obat ini memiliki efek samping pemphigus dan lesi mulut^{4,8}

c. Penyekat Saluran Kalium

Contoh dari obat penyekat saluran kalium adalah *amiodarone*, *dofetilide*, dan *sotalol*. Obat ini memiliki efek samping ulser dan sakit neuralgik^{4,8}

d. Penyekat Saluran Kalsium

Contoh dari obat penyekat saluran kalsium adalah *diltiazem*, *nifedipine*, dan *verapamil*. Obat ini memiliki efek samping pembesaran gingiva^{4,8}

2.3 Manifestasi Oral Obat Penyakit kardiovaskular

Manifestasi oral adalah suatu akibat yang terjadi pada mulut pasien yang disebabkan oleh faktor predisposisi salah satunya adalah obat yang dikonsumsi oleh pasien.

Obat penyakit kardiovaskular memiliki beberapa pengaruh terhadap mulut dari penjelasan di atas beberapa pengaruh yang sering terjadi pada pasien yaitu *xerostomia*, lesi mulut, ulser, pembengkakan gingiva, dan pendarahan gingiva.^{4,8}

Manifestasi oral yang paling banyak dapat terjadi ialah *xerostomia*, hal ini dikarenakan oleh banyaknya obat-obatan kardiovaskular yang memiliki efek samping *xerostomia*.⁸

2.3.1 Xerostomia

Xerostomia adalah gejala dan bukan penyakit. yang umumnya berhubungan dengan berkurangnya saliva oleh berbagai faktor penyebab dapat menjadi akut atau kronis, bersifat sementara atau menetap.⁹

Xerostomia dapat disebabkan oleh berbagai faktor. Fisiologis maupun patologis. Keadaan-keadaan fisiologis seperti berolahraga, berbicara terlalu lama, dan usia dapat menyebabkan *xerostomia*. Penyebab yang paling penting diketahui adalah yang patologis yang terdiri dari 3 kelompok faktor etiologi. Kelompok pertama yaitu keadaan-keadaan lokal yang menghasilkan kekeringan pada mukosa, meliputi bernafas melalui mulut dan merokok yang berlebihan, Kelompok kedua berupa adanya penyakit atau gangguan lokal pada kelenjar saliva yang meliputi

agenesis kelenjar saliva, sialadenitis kronis, kista, dan tumor kelenjar saliva. Kelompok ketiga merupakan faktor-faktor sistemik yang memengaruhi fungsi kelenjar saliva seperti penyakit-penyakit sistemik, efek samping obat-obatan, dan faktor-faktor psikis.¹⁰

Xerostomia sebagai efek samping obat-obatan yang digunakan untuk perawatan suatu penyakit. Individu yang menggunakan lebih dari 1 macam obat beresiko lebih tinggi mengalami *xerostomia*. Obat-obatan tersebut memengaruhi aliran saliva dengan secara langsung maupun tidak langsung, secara langsung dengan meniru aksi sistem saraf autonom yaitu menstimulasi saraf parasimpatis menyebabkan sekresi yang lebih cair dan saraf simpatis memproduksi saliva yang lebih sedikit dan kental, Sedangkan secara tidak langsung dengan memengaruhi aliran saliva dengan mengubah keseimbangan cairan dan elektrolit dengan memengaruhi aliran darah ke kelenjar.¹¹



Gambar 2.3 *Xerostomia*

Sumber : Preety Negi SS, Chopra D, Misra S. *Maxillary Reservoir Denture To Overcome Radiation-Induced Xerostomia – Light at The End of The Tunnel. Journal of Cancer Research and Therapics*. 2020. 16(3): 694

Diagnosis *xerostomia* ditentukan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan klinis dalam rongga mulut, dan pemeriksaan laboratorium. Dalam melakukan anamnesis dengan penderita dapat diajukan beberapa pertanyaan terarah yang dapat menentukan penyebab dan mendiagnosis *xerostomia*. Pemeriksaan klinis dapat dilakukan dengan melihat gejala-gejala klinis yang tampak dalam rongga mulut. Gambaran klinis tersebut antara lain :¹⁰

1. Hilangnya genangan saliva pada dasar mulut

2. Mukosa terasa lengket bila disentuh dengan jari ataupun ujung gagang instrumen.
3. Mukosa terlihat merah dan pada kasus-kasus yang lebih lanjut permukaan dorsal lidah terlihat berfisur

2.4 Luka

2.4.1 Definisi Luka

Luka didefinisikan sebagai gangguan kontinuitas dari jaringan epithelial dari kulit atau mukosa yang disebabkan oleh kerusakan fisik dan termal dengan terputusnya kontinuitas jaringan karena cedera atau pembedahan. Luka bisa diklasifikasikan berdasarkan struktur anatomis, sifat, proses penyembuhan, dan lama penyembuhan.³⁰

2.4.2 Jenis Luka

Berdasarkan waktu penyembuhannya luka terbagi :

a. Luka Akut

Merupakan luka yang dapat mengalami penyembuhan dengan sendirinya dan mengikuti proses secara normal dengan waktu 5-10 hari. Luka akut biasanya terjadi karena hilangnya jaringan akibat trauma contoh dari luka akut adalah luka sayat dan luka tusuk.³⁰

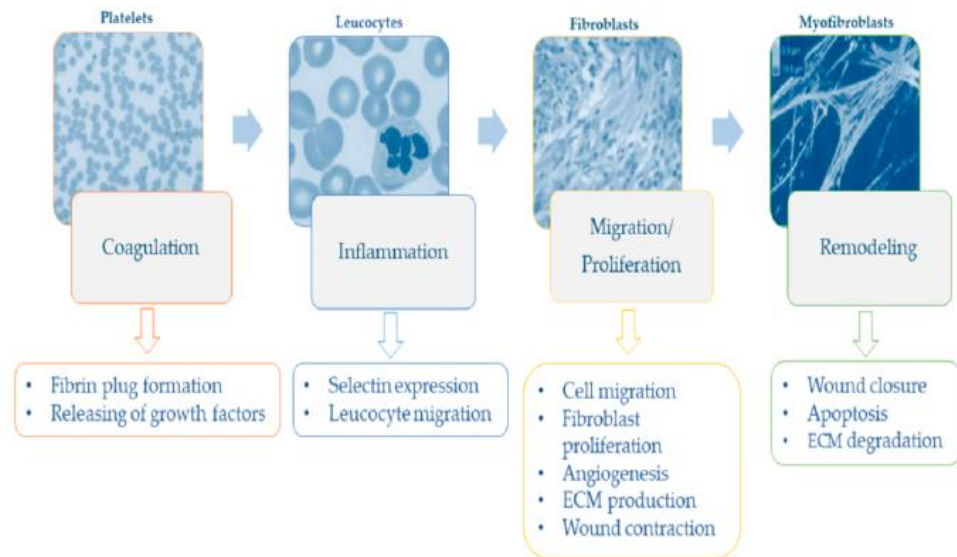
b. Luka Kronik

Merupakan luka yang gagal melalui tahapan normal penyembuhan dan tidak dapat diperbaiki dalam waktu yang tepat. Hal ini dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor yang dapat memperpanjang proses penyembuhan luka dalam satu atau lebih tahapan contoh dari luka kronik adalah ulcer dan abses.³⁰

2.4.3 Fase Penyembuhan Luka

Luka merupakan suatu kondisi yang timbul akibat kerusakan yang terjadi pada jaringan tubuh. Dalam menyembuhkan luka, tubuh memiliki reaksi fisiologis untuk mengembalikan kondisi dan bentuk bagian yang mengalami luka, kembali ke

bentuk normal dan idealnya. Penyembuhan luka adalah proses yang kompleks dan dinamis yang sangat bergantung pada kondisi daerah sekitar, luka tersebut dan kondisi tubuh yang mengalami luka.¹⁷



Gambar 2.3 Diagram Proses Penyembuhan Luka
 Sumber : Primadina N, Basori A, Perdanakusuma DS. Proses Penyembuhan Luka Ditinjau Dari Aspek Mekanisme Seluler Dan Molekuler. Qanun Medika. 2019;3(1):31-42.

Fase Penyembuhan luka terbagi menjadi 4 fase yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan remodelling.

a. Fase Hemostasis

Kondisi respon fisiologis tubuh pada luka yang ditandai dengan tertutupnya luka oleh platelet yang memecah. Pada fase ini terjadi respon vasokonstriksi untuk mencegah pendarahan secara berlebihan. Pada saat terjadi kerusakan jaringan, akan terjadi keluarnya Adenosine Diphosphate (ADP) dari jaringan yang mengalami luka tersebut. Keluarnya ADP akan menyebabkan keping darah untuk melekat pada jaringan luka dan mensekresikan glykoprotein adesif yang akan menimbulkan agregasi dari platelet. Platelet kemudian mensekresikan faktor yang menstimulasi pembentukan thrombin kemudian akan menstimulasi pembentukan fibrin dari fibrinogen. Jaringan fibrin

tersebut menstabilkan agregasi dari platelet menjadi sumbat hemostatis yang stabil. Keberadaan sumbat hemostatis tersebut merupakan fase awal dari penyembuhan luka dengan ditutupnya akses masuk dari mikroorganisme kedalam tubuh melalui luka tersebut^{18,19}

b. Fase Inflamasi

Respon sel dalam fase inflamasi ditandai dengan peningkatan jumlah leukosit ke tempat luka. Respon tersebut diikuti dengan tanda-tanda inflamasi seperti eritema dan edema pada lokasi luka. Pada saat terjadi fase inflamasi terjadi sekresi prostaglandin dan histamin dari sel mast, hal tersebut menyebabkan timbulnya eritema dan edema. Keberadaan prostaglandin dan histamin menyebabkan meningkatnya permeabilitas dari jaringan dan vasodilatasi dari pembuluh darah. Meningkatnya permeabilitas dari pembuluh darah, akan menyebabkan mudahnya sel untuk bergerak ke lokasi luka. Sel yang paling awal tiba ke lokasi luka, umumnya beberapa jam setelah luka adalah sel neutrofil. Sel neutrofil ini yang menghancurkan mikroorganisme yang telah memasuki luka dan juga menghancurkan benda-benda asing (foreign bodies) yang memasuki luka. Setelah 2 -3 hari, sel leukosit yang dominan berada pada lokasi luka adalah makrofag. Makrofag yang akan membersihkan luka secara internal.^{18,19}

c. Fase Proliferatif.

Fase Proliferatif pada luka terbentuk jaringan konektif baru dan pengecilan bentuk luka karena proses fisiologis pembentukan jaringan granuler, kontraksi, dan epithelialisasi. Proses ini dimulai pada daerah luka pada 48 jam pertama dan dapat berlangsung hingga hari ke 14 dari terbentuknya luka.¹⁸

Granulasi adalah istilah yang digunakan untuk mendeskripsikan matrix luka yang tersusun dari kolagen dan material ekstraseluler yang disebut *ground substance*, kedua bahan tersebut memberikan ruang untuk terbentuknya kapiler baru yang akan berkembang menjadi jaringan penghubung yang baru.¹⁹

Terjadi suatu proses yang disebut angiogenesis. Angiogenesis adalah proses terbentuknya pembuluh darah baru dari pembuluh darah lama. Pembentukan pembuluh darah baru menurut penelitian terbagi menjadi 2 mekanisme yaitu, geminasi dan divisi sel. Hasil pembentukan plexus vaskuler di remodel untuk dapat di diferensiasi menjadi pembuluh darah besar dan kecil. Endotelium kemudian diisi dengan otot halus dan aksesoris, terbentuknya mikrovaskuler baru memungkinkan terjadinya transport cairan, oksigen, nutrisi dan sel immuno-kompeten ke stoma. Penutupan luka terjadi setelah pembentukan sel konektif baru, fibroblast berkumpul disekitar margin luka lalu berkontraksi untuk merapatkan luka.^{18,19}

Proses Re-Epitelialisasi adalah proses bertumbuhnya jaringan epitel pada permukaan luka pada bagian akhir dari fase proliferasi. Kondisi luka yang lembab dapat mempercepat proses ini sehingga menyebabkan migrasi epitel yang lebih mudah. Perkembangan dari migrasi epitel diperlambat dengan adanya jaringan nekrotik karena keberadaan jaringan nekrotik akan menyebabkan epitel tumbuh dibawah jaringan tersebut sehingga menciptakan hambatan mekanis pada luka.^{18,19}

d. Fase Remodelling.

Fase Remodelling dimulai 2-3 minggu dari terbentuknya luka dan dapat berlangsung selama setahun atau bahkan lebih. Tujuan dari fase remodelling untuk mendapatkan kekuatan tensil maksimum dari sel melalui re-organisasi, degradasi dan resintesis, dan matrix seluler. Pada fase akhir dari penyembuhan luka ini, sel granuler diremodel untuk dapat mendapatkan struktur jaringan yang normal kembali dengan cara membentuk *scar tissue* yang memiliki konsentrasi serat kolagen yang lebih progresif.^{18,19}

Fase ini ditandai dengan maturasi dari jaringan luka dengan perubahan yang dalam pada matriks ekstraseluler dan berakhirnya proses inflamasi. Pada saat permukaan luka telah ditutupi oleh lapisan keratosit, migrasi epitel berhenti dan terbentuk lapisan epidermis *stratified* dengan lamina basalis yang telah terbentuk pada perbatasan

eksternal luka dengan bagian internal. Pada fase ini, terjadi deposisi matriks dan perubahan kandungan dengan tertutupnya luka, kolagen tipe 3 mengalami degradasi dan kolagen tipe 1 meningkat dengan meningkatnya kolagen tipe 1 maka kekuatan tensil dari jaringan akan meningkat dan nampak seperti jaringan tersebut sebelum terjadi luka.^{18, 19}

Pada proses maturasi dan remodelling, kebanyakan pembuluh darah, fibroblast, dan sel radang menghilang dari area luka karena proses emigrasi, apoptosis, dan mekanisme kematian sel lainnya. Hal ini menyebabkan terbentuknya *scar tissue* dengan jumlah sel yang lebih rendah.^{18, 19}

2.4.5 Komplikasi Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka adalah hasil dari interaksi antara cytokin, hormon pertumbuhan, darah dan matriks ekstraseluler. Cytokin menstimulasi terjadinya penyembuhan dengan menggunakan berbagai cara, salah satunya adalah menstimulasi produksi komponen dari membrane basement, mencegah dehidrasi, meningkatkan inflamasi dan pembentukan sel granuler. Jalur penyembuhan luka ini dipengaruhi oleh berbagai faktor baik lokal maupun sistemik. Faktor lokal adalah faktor yang berada pada luka secara langsung seperti jumlah eksudat yang keluar, jumlah bakteri yang abnormal, supply vaskuler yang berkurang di area tersebut, tekanan, gesekan ataupun trauma berulang pada daerah tersebut. Sebaliknya, faktor sistemik tidak dapat secara langsung memengaruhi kondisi luka, faktor sistemik menjangkau individu penderita luka secara luas.²⁰

Faktor lokal contohnya adalah hipotermia, rasa sakit, infeksi, radiasi, tekanan oksigen, dan jaringan dapat memengaruhi luka secara langsung sedangkan faktor sistemik adalah kesehatan penderita luka secara umum ataupun penyakit yang diderita individual yang mengalami luka tersebut. Faktor tambahan yang dapat memengaruhi waktu penyembuhan luka adalah nutrisi yang buruk, usia dan protein, kekurangan vitamin dan mineral. Beberapa obat-obatan juga ditemukan memiliki

dampak memperlambat penyembuhan luka seperti glucocortoid, NSAID, dan agen kemoterapi.²⁰

2.5 Pengaruh *Xerostomia* Terhadap Penyembuhan Luka

Xerostomia adalah gejala dan bukan penyakit. yang umumnya berhubungan dengan berkurangnya saliva oleh berbagai faktor penyebab. Air liur melakukan banyak fungsi oral, termasuk fungsi antimikroba, pembersihan, pelembab dan pelumasan, secara konstan melindungi permukaan mukosa mulut dari cedera dan infeksi bakteri.¹⁵

Salah satu faktor yang dapat memengaruhi proses penyembuhan luka ialah bioburden, Bioburden adalah kondisi dimana lingkungan luka memberikan kondisi ideal untuk pertumbuhan bakteri. Hipoksia pada luka kronis menghasilkan jaringan yang mengalami devitalisasi, hematoma, dan slough yang menyediakan pasokan makanan berlimpah bagi bakteri. Kronisitas pada luka diketahui dimulai ketika kadar bakteri dalam jaringan tetap tinggi. Endotoksin disekresikan oleh bakteri menyebabkan peningkatan sitokin pro-inflamasi yang meningkatkan sirkulasi *matrix metalloproteinases* (MMPs) dan menghasilkan produksi yang meningkat dari faktor pertumbuhan. Pengembangan biofilm yang lazim pada luka yang tidak dapat disembuhkan mendukung kondisi peradangan yang persisten dan dianggap sebagai salah satu penyebab utama kronisitas.¹⁵

Pada kondisi *xerostomia* menyebabkan sedikitnya makrofag, Makrofag yang berasal dari monosit darah bekerja untuk melanjutkan pekerjaan fagositosis, makrofag mengeluarkan neutrofil untuk mencegah terurai ke dalam jaringan luka dan melepaskan protease dan sitokin peradangan yang memperpanjang proses inflamasi. Luka tidak dapat mengalami kemajuan sampai neutrofil dihilangkan oleh makrofag, makrofag memulai pengembangan jaringan granulasi dan melepaskan berbagai mediator seperti nitric oxide (NO), sitokin proinflamasi, tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), interleukin (IL) 1 dan 6, dan faktor pertumbuhan. Nitric oxide adalah molekul sinyal yang terlibat dalam respons imun, angiogenesis, epitelisasi dan pembentukan jaringan granulasi.¹⁶

Faktor pertumbuhan yang merekrut fibroblast dan merangsang proliferasi. Selama respon inflamasi, dominasi makrofag terhadap neutrofil meningkat dan lebih baik jika didukung oleh informasi baru (angiogenesis) yang mengindikasikan bahwa fase penyembuhan yang destruktif sudah hampir selesai. Jika tidak semua tingkat transisi antara fase inflamasi dan proliferasi penyembuhan tertunda oleh berbagai faktor, mis. Infeksi tingkat tinggi pada luka berisiko menjadi kronis. Protease yang menghancurkan *Extracellular Matrix Components (EMC)* adalah *Matrix Metalloproteinase (MMP)* yang memainkan peran kunci yang merusak dalam menghilangkan *EMC* dan bakteri secara efektif dari luka yang ditemukan. Namun, jika tidak terkontrol, memiliki potensi untuk berada di tempat yang salah pada waktu yang salah sehingga mengakibatkan 'tidak sesuai target'. Degradasi faktor pertumbuhan yang menghambat sel sehingga merangsang pertumbuhan kembali sel-sel yang diperluka seperti fibroblast dan keratinosit penyembuhan membutuhkan gangguan siklus dan pemecahan respon inflamasi. Bakteri memainkan peran utama dalam menstimulasi *MMP* dan neutrofil, yang mengakibatkan stimulasi berlebihan pada respons peradangan. Bakteri dapat tetap mengambang atau menempel pada sel-sel luka yang membentuk komunitas bio-film yang sangat resisten terhadap antibiotik dan menghadirkan tantangan bagi sistem imun.²⁸

BAB III

METODE PENULISAN

3.1 Desain Penulisan

Desain penulisan yang digunakan adalah kajian literature.

3.2 Sumber Penulisan

Sumber pustaka dalam penulisan kajian literature ini menggunakan pencarian artikel secara manual dan *search engine* seperti yaitu PubMed, NCBI, Google Scholar, *textbook*, dan hasil penelitian nasional.

3.3 Kriteria Penulisan

a. Kriteria Inklusi

- Artikel yang ditulis 7 tahun terakhir
- Artikel berbahasa Inggris dan Indonesia
- Artikel yang metode *cross sectional* dan *case control study*
- Artikel ilmiah yang membahas obat kardiovaskular
- Artikel ilmiah yang membahas *xerostomia*
- Artikel ilmiah yang membahas penyembuhan luka

b. Kriteria Eklusi

- Artikel yang termasuk tinjauan laporan kasus

3.4 Kata Kunci

- Obat Kardiovaskular
- *Xerostomia*
- Penyembuhan Luka

3.5 Alur Penulisan

