

**EFEKTIVITAS PEMBERIAN PROPOLIS PADA
PENYEMBUHAN LUKA PASCA ODONTEKTOMI
MOLAR KETIGA MANDIBULA
(ANALISIS KLINIS DAN RADIOGRAFI)**

HALAMAN JUDUL

I Gede Arya Wira Yudha

J 045 192 005



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS
PROGRAM STUDI BEDAH MULUT DAN MAKSILOFASIAL
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

***EFFECTIVENESS OF PROPOLIS APPLICATION IN WOUND
HEALING OF THIRD MOLAR MANDIBULA POST-
ODONTECTOMY
(CLINICAL AND RADIOGRAPHIC ANALYSIS)***

I GEDE ARYA WIRA YUDHA



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS
PROGRAM STUDI BEDAH MULUT DAN MAKSILOFASIAL
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2024

TESIS

**EFEKTIVITAS PEMBERIAN PROPOLIS PADA
PENYEMBUHAN LUKA PASCA ODONTEKTOMI
MOLAR KETIGA MANDIBULA
(ANALISIS KLINIS DAN RADIOGRAFI)**

I Gede Arya Wira Yudha

J 045 192 005



*Tesis ini Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar
Spesialis Bedah Mulut dan Maksilofasial*

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS
PROGRAM STUDI BEDAH MULUT DAN MAKSILOFASIAL
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2024

TESIS

**EFEKTIVITAS PEMBERIAN PROPOLIS PADA
PENYEMBUHAN LUKA PASCA ODONTEKTOMI
MOLAR KETIGA MANDIBULA
(ANALISIS KLINIS DAN RADIOGRAFI)**

Disusun dan diajukan oleh

I GEDE ARYA WIRA YUDHA

NIM: J 045 192 005

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis
pada tanggal 5 Februari 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui
Komisi Pembimbing

Pembimbing I



Prof. Dr. M. Hendra Chandha.

drg.,MS

NIP: 19590622 1988031003

Pembimbing II

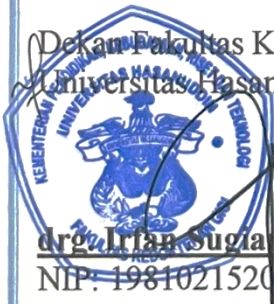


drg. Abul Fauzi., Sp.,B.M.M.,

Subsp. T.M.T.J. (K)

NIP: 197906062006041005

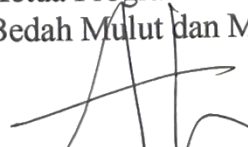
Dekan Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Hasanuddin



drg. Irfan Sugianto., M.MedED., Ph.d

NIP: 198102152008011009

Ketua Program Studi Spesialis
Bedah Mulut dan Maksilofasial



drg. Andi Tajrin, M.Kes., Sp.B.M.M.,

Subsp.C.O.M. (K)

NIP. 197410102003121002

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : I Gede Arya Wira Yudha
NIM : J 045 192 005
Program Studi : Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Bedah Mulut dan
Maksilofasial.

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Adapun bagian-bagian tertentu dalam penulisan tesis yang saya kutip dari hasil karya orang lain telah dituliskan dengan sumbernya secara jelas sesuai dengan norma, kaidah, dan etika pedoman penulisan tesis.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 29 Januari 2024



I Gede Arya Wira Yudha

NIM. J 045 192 005

PRAKATA

Segala puji dan syukur saya panjatkan kepada Ida Shang Hyang Widhi Wasa, atas terselesaikan tesis saya dengan baik. Pada kesempatan ini, perkenankan penulis untuk menyampaikan rasa hormat dan terima kasih serta penghargaan yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah memberikan dukungan, motivasi, dan perhatian selama penulis menempuh pendidikan, terutama pada proses penelitian, penyusunan hingga penyempurnaan karya ilmiah tesis ini.

Rasa hormat dan terima kasih serta penghargaan yang sebesar-besarnya penulis sampaikan kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc sebagai Rektor Universitas Hasanuddin.
2. Prof. drg. Muhammad Ruslin, M.Kes., Ph.D., Sp.B.M.M., Subsp.Ortognat-D (K) sebagai Wakil Rektor I Universitas Hasanuddin sekaligus penguji karya tulis akhir ini.
3. Prof. Dr. M. Hendra Chandha drg.,MS sebagai Pembimbing Utama dan drg. Abul Fauzi, Sp.,B.M.M.,Subsp. T.M.T.J. (K) sebagai Pembimbing Pendamping, terima kasih atas bimbingan ilmu dan arahnya pada penelitian ini maupun selama saya menempuh pendidikan.
4. drg. Irfan Sugianto, M.MedED., Ph.d selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin.
5. drg. Andi Tajrin, M. Kes., Sp.B.M.M., Subsp.C.O.M. (K), selaku Ketua Program Studi Spesialis Bedah Mulut dan Maksilofasial dan seluruh tim dosen pengajar yang banyak memberikan ilmu, bimbingan, senantiasa memotivasi dan menginspirasi penulis selama mengikuti proses pendidikan dan peneliti.
6. Prof. Dr. Ardo Sabir, drg., M.Kes sebagai penguji karya tulis akhir ini yang telah banyak memberikan ilmu, bimbingan, senantiasa memotivasi dan menginspirasi selama penelitian.

7. drg. Cahya Yustisia Hasan, Sp.B.M.M., Subsp.C.O.M.(K) sebagai penguji tamu yang telah banyak memberikan bimbingan dan saran dalam menyempurnakan karya tulis akhir ini.
8. Kepada drg. Yossy Yoanita Ariestiana., M.KG., Sp.B.M.M., Subsp. Ortognat-D (K) sebagai Penasehat Akademik terima kasih atas bimbingan ilmu dan arahnya selama saya menempuh pendidikan.
9. Kepada drg. Fadhil Ulum A. Rahman, Sp.RKG Subsp. Rad-P (K) dan segenap residen radiologi serta radiographer RSGMP-Unhas terima kasih atas bimbingan serta masukan kepada saya selama penelitian berlangsung.
10. Kepada Bapak Paimin dan kelompok peternak lebah propolis di daerah Luwu, terima kasih atas bantuannya dalam menyediakan *raw* propolis dan masukan kepada saya selama penelitian berlangsung.
11. Kepada teman-teman seperjuangan Residen Bedah Mulut dan Maksilofasial Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin, angkatan Dua tahun 2019 (drg. Syawaludin Boy, drg. Andriansyah, drg. Hendri Jaya Permana, drg. Nilawati, drg. Yeyen Sutasmi, drg. Andi Askandar), kalian sangat hebat dan membanggakan, terimakasih atas saling berbagi ilmu dan saling memberi motivasi selama menempuh pendidikan.

Akhir kata penulis mempersembahkan karya tulis ini kepada kedua orang tua tercinta, Ayahanda Dr. I Gede Surata, SH, M.Kn dan Ibunda Ni Nyoman Mariadi, SH, MH. Ucapan terima kasih kepada istri tersayang dr. Ni Putu Yunita Puspitra Sari dan kedua anak saya Ni Putu Yura Aryani Devi dan I Made Yuga Arya Adyatama yang senantiasa sabar dan memberikan dukungannya selama menjalani pendidikan. Terimakasih kepada seluruh keluarga yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu atas motivasi dan dukungannya yang tak ternilai.

Penulis sadar bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, besar harapan penulis kepada pembaca atas kontribusinya baik berupa saran dan kritik yang sifatnya membangun demi kesempurnaan tesis ini. Akhirnya semoga Tuhan senantiasa melimpahkan rahmat-Nya kepada kita semua dan informasi yang disajikan dalam tesis ini dapat bermanfaat bagi kita semua, *Aamiin*.

Makassar, 29 Januari 2024



I Gede Arya Wira Yudha

**EFEKTIVITAS PEMBERIAN PROPOLIS PADA PENYEMBUHAN LUKA
PASCA ODONTEKTOMI MOLAR KETIGA MANDIBULA
(ANALISIS KLINIS DAN RADIOGRAFI)**

ABSTRAK

Latar belakang: Impaksi merupakan permasalahan sering dihadapi oleh dokter gigi maupun ahli bedah mulut. Komplikasi pasca odontektomi gigi impaksi umumnya ringan dan sembuh dalam beberapa hari, namun bisa berpotensi komplikasi inflamasi seperti infeksi, pembengkakan, perdarahan, cedera struktur anatomi gigi atau saraf, trismus, hingga komunikasi oroantral. Propolis bersifat anti bakteri, anti jamur, anti virus, anti tumor, anti oksidan, dan imunomodulator. Komponen penting propolis, yaitu *caffeic acid phenethyl ester* (CAPE). **Tujuan:** Efektivitas pemberian propolis terhadap VAS, penyembuhan jaringan periodontal, edema, trismus, *overall density score*, dan *trabecular pattern score*. **Metode:** Penelitian eksperimental dengan *the post test only with control group design*. Besar sampel adalah 30 pasien, 15 pasien pada kelompok yang diberikan propolis dan 15 pasien pada kelompok tanpa pemberian propolis. Uji statistik menggunakan uji normalitas *Shapiro Wilk test* dan uji komparasi *Mann Whitney* serta uji T tidak berpasangan dengan nilai signifikansi $p \leq 0,05$. **Hasil:** Terdapat perbedaan signifikan intensitas nyeri pada kontrol hari ke-0 dengan hari ke-1 ($p=0,001$), ke-3 ($p=0,000$) dan ke-7 ($p=0,012$). Penyembuhan jaringan periodontal kontrol hari ke-0 dengan hari ke-3 ($p=0,005$) dan ke-7 ($p=0,035$). Trismus kontrol hari ke-0 dengan hari ke-3 ($p=0,003$) dan ke-7 ($p=0,011$). Edema kontrol hari ke-0 dengan hari ke-1, ke-3 ($p=0,000$) dan ke-7 ($p=0,001$). *Overall density score* ($p=0,011$) dan *trabecular pattern score* ($p=0,035$) perbandingan kontrol hari ke-0 dan minggu ke-8 pasca tindakan odontektomi.

Kesimpulan: Ditemukan penurunan pada intensitas nyeri, penyembuhan jaringan periodontal, edema, dan trismus serta peningkatan pada *overall density score* dan *trabecular pattern score* kelompok pemberian propolis pasca odontektomi dibandingkan kelompok kontrol tanpa pemberian propolis.

Kata kunci: Propolis, Penyembuhan Luka, Radiografi, Odontektomi, Molar Ketiga

**EFFECTIVENESS OF PROPOLIS ADMINISTRATION IN POST-
ODONTECTOMY WOUND-HEALING FOLLOWING THIRD
MANDIBLE MOLAR EXTRACTION
(CLINICAL ANALYSIS AND RADIOGRAPHIC)**

ABSTRACT

Background: Impaction is a frequent clinical challenge faced by both dentists and oral surgeons. The American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) in 2017 described the odontectomy procedure for third molars mandible as feasible even in the absence of pathological conditions. Post-odontectomy complications are generally mild and resolve within a few days. However, inflammatory complications such as infection, swelling, bleeding, anatomical or nerve structure injuries, trismus, and oroantral communication can still occur. Propolis, known for its antibacterial, antifungal, antiviral, antitumor, antioxidant, and immunomodulatory properties, plays a crucial role in the healing process due to its components, including flavonoids and phenolic acids, particularly caffeic acid phenethyl ester (CAPE), constituting up to 50% of its total composition.

Methods: This study employs an experimental design with randomized clinical trials (RCT), utilizing the post-test only with a control group design approach, involving 30 patients undergoing third mandible molar odontectomy. The efficacy of Propolis was assessed in terms of Visual Analog Scale for pain intensity, edema, trismus, periodontal healing, overall density and trabecular pattern score. Each research sample was analyzed at various control time points.

Results: There was a significant difference in pain intensity between day 0 with day 1 ($p=0,001$), day 3 ($p=0,000$) and day 7 ($p=0,012$). Periodontal tissue healing between day 0 with day 3 control ($p=0,005$), and day 7 control ($p=0,035$). Trismus between day 0 with day 3 control ($p=0,003$), and day 7 ($p=0,011$). Edema between day 0 with day 1, day 3 ($p=0,000$), and day 7 ($p=0,001$). Radiographic images with overall density score $p=0,011$, trabecular pattern score $p=0,035$ comparison control day 0 and week 8 after odontectomy.

Conclusion: Significant differences were found in pain intensity, periodontal tissue healing, edema, trismus, and radiographic findings (overall density score and trabecular pattern score). The group receiving Propolis demonstrated superior outcomes in post-odontectomy wound healing compared to the control group without Propolis administration.

Keywords: Propolis, Wound Healing, radiography, odontectomy.

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	I
PENGAJUAN TESIS	II
LEMBAR PENGESAHAN	III
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	IV
PRAKATA	V
ABSTRAK	VIII
ABSTRACT	IX
DAFTAR ISI	X
DAFTAR TABEL	XII
DAFTAR GAMBAR	XIII
DAFTAR LAMPIRAN	XIV
DAFTAR SINGKATAN	XV
BAB I Pendahuluan	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	5
BAB II Tinjauan Pustaka	6
A. Gigi Impaksi	6
B. Odontektomi Gigi	9
C. Anatomi Tulang dan Jaringan Lunak	14
D. Penyembuhan Luka	15
E. Propolis	23
BAB III Kerangka Konsep dan Teori	34
A. Kerangka Teori	34
B. Kerangka Konsep	35
C. Hipotesis Penelitian	37
BAB IV Metode Penelitian	38
A. Jenis dan Rancangan Penelitian	38

B. Waktu dan Tempat Penelitian	38
C. Populasi dan Besar Sampel Penelitian	39
D. Teknik Sampling Penelitian	40
E. Kriteria Sample	40
G. Variabel dan Definisi Operasional Variabel Penelitian	47
H. Alat dan Bahan Penelitian	48
I. Prosedur Penelitian	49
J. Analisis Data	52
K. Masalah Etika.....	53
L. Alur Penelitian.....	53
BAB V Hasil dan Pembahasan.....	54
A. Hasil Penelitian	54
B. Pembahasan	62
C. Keterbatasan Penelitian	72
BAB VI Kesimpulan dan Saran.....	73
A. Kesimpulan.....	73
B. Saran.....	73
DAFTAR PUSTAKA	74
DAFTAR LAMPIRAN.....	86

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Pengukuran secara klinis dan radiografi	43
Tabel 2. <i>Maximal Inter-Incisal Opening</i> (MIO)	45
Tabel 3. Skor Evaluasi Radiografi	46
Tabel 4. Definisi Operasional	47
Tabel 5. Karakteristik klinis responden	55
Tabel 6. Perbandingan nilai rerata rasa nyeri (VAS)	56
Tabel 7. Perbandingan Nilai Penyembuhan periodontal	58
Tabel 8. Perbandingan nilai rerata trismus	59
Tabel 9. Perbandingan nilai rerata edema	60
Tabel 10. Distribusi perbandingan nilai rerata <i>overall density score</i>	61
Tabel 11. Perbandingan nilai rerata <i>trabecular pattern score</i>	62

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Klasifikasi Molar Ketiga Mandibula berdasarkan Angulasi	7
Gambar 2. Klasifikasi Molar Ketiga Mandibula berdasarkan Anteroposterior...	8
Gambar 3. Klasifikasi Molar Ketiga Mandibula berdasarkan Occlusal Plane ...	8
Gambar 4. Desain Insisi Odontektomi molar ketiga mandibula	13
Gambar 5. Tahapan odontektomi molar ketiga mandibula	13
Gambar 6. Proses Penyembuhan Luka	16
Gambar 7. Peran Propolis Pada Penyembuh Luka	29
Gambar 8. Mekanisme Propolis dalam penyembuhan tulang	32
Gambar 9. Kerangka Teori	35
Gambar 10. Kerangka Konsep.....	36
Gambar 11. Pengukuran edema pasca odontektomi	44
Gambar 12. Visual Analog Scale (VAS)	45
Gambar 13. Proses Maserasi Propolis	50
Gambar 14. Alur Penelitian	53

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Persetujuan Etik Penelitian	86
Lampiran 2. Persetujuan tindakan kesediaan mengikuti subyek penelitian...	87
Lampiran 3. Formulir kontrol pasien	88
Lampiran 4. Proses pembuatan propolis	89
Lampiran 5. Pemberian propolis dalam soket pasca odontektomi.....	90
Lampiran 6. Kontrol klinis pasien pemberian propolis pasca odontektomi ..	90
Lampiran 7. Kontrol radiografi pasca odontektomi	91
Lampiran 8. Data Penelitian Kelompok Pemberian Propolis	92
Lampiran 9. Data Penelitian Kelompok Tanpa Pemberian Propolis	95
Lampiran 10. Data Hasil Uji Statistik	98
Lampiran 11. Kandungan Bioaktif Propolis	104
Lampiran 12. Literatur peran Propolis dalam proses penyembuhan luka.....	112
Lampiran 13. Kandungan Propolis dari beberapa negara	114
Lampiran 14. Kandungan Propolis dari berbagai daerah di Indonesia	115
Lampiran 15. Daftar Riwayat Hidup.....	116

DAFTAR SINGKATAN

ATP	Adenosine Triphosphate
BB	Berat Badan
CA ²⁺	Calcium 2+
CAPE	Caffeic Acid Phenethyl Ester
CCL-5	Chemokine Ligand-5
COX	Cylooxygenase
EGF	Epidermal Growth Factor
FGF	Fibroblast Groth Factor
FN	Fibronectin
HGF	Hepatocyte Growth Factor
HPLC-MS	High Performance Liquid Chromatography-Mass spectrometry
IGF-I	Insulin-like Growth Factor
IL-1	Interleukin-1
IL-10	Interleukin-10
IL-4	Interleukin-4
IL-6	Interleukin-6
Kg	Kilogram
KGF	Keratinocyte Growth Factor
KGF-1	Keratinocyte Growth Factor-1
Kgf-2	Keratinocyte Growth Factor-2
LOX	Lipoxygenase
M-CSF	Macrophage Colony Stimulating Factor
Mg	Magnesiuk
MMP-9	Matrix Metalloproteinase-9
Na	Natrium
Nf-Kb	Aktivitas Nucleus Factor Kappa-B
NO	Nitric oxide
OPG	Osteoprogenitor
PAF	Platelet Activating Factor
PDGF	Platelet-derived Growth Factor
PG	Prostaglandin
PGE ₂	Prostaglandin E ₂
PGI ₂	Prostaglandin I ₂
PMN	Polimorfonuklear
PRF	Platelet Rich Fibrin
PRP	Platelet Rich Plasma
RANK	Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B
RANKL	Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand
ROS	Reactive Oxygen Species
TGF- β	Transforming Growth Factor- β
TNF- α	Tumor Necrosis Factor α
VAS	Visual Analogue Scale
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Impaksi merupakan masalah klinis yang sering dihadapi baik oleh dokter gigi maupun ahli bedah mulut. Prevalensi tertinggi insiden impaksi gigi pada penelitian yang dilakukan di Saudi Arabia oleh Lina dan Emtenan pada tahun 2020 mengenai prevalensi molar ketiga mandibula (58,5%) merupakan impaksi tertinggi dan diikuti molar ketiga maksila (41,5%) dengan 50,7% impaksi terjadi pada wanita dan (49,3%) pada pria (Alfadil & Almajed, 2020). Penelitian yang dilakukan di negara Malaysia menunjukkan dimana populasi terjadinya impaksi berkisar antara usia 17 hingga 26 tahun dengan mayoritas subjek berada pada kelompok usia 18 hingga 20 tahun. Impaksi geraham ketiga bawah mayoritas terjadi pada ras orang Melayu (47,5%), diikuti oleh Cina (44,4%), (5,7%) India dan (2,3%) di antara kelompok ras lain termasuk orang asing (Kashmoola *et al*, 2019).

Impaksi molar ketiga mandibula tertinggi, yaitu pada kelas IIA (38,9 % dan posisi mesioangular (48,3%) dengan jenis kelamin perempuan dan lebih dari separuh pasien berada didekade ketiga kehidupan (Kapoor *et al*, 2020; Idris *et al*, 2021). Anjuran odontektomi molar ketiga melalui pembedahan yang dirilis oleh *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (2017) dalam *white paper*, tindakan odontektomi molar ketiga dapat dilakukan walaupun tanpa kondisi patologis dengan mempertimbangkan ruang erupsi gigi tersebut sehingga dapat meminimalisir risiko komplikasi dan mendapatkan hasil penyembuhan pasca

odontektomi gigi yang optimal.

Odontektomi merupakan tindakan pencabutan gigi dengan pembuatan *flap* dan mengurangi sebagian tulang yang menghalangi gigi tersebut melalui pembedahan., sehingga mengakibatkan penyembuhan luka pada prosedur odontektomi lebih lama dibandingkan dengan pencabutan gigi biasa disertai potensi komplikasi inflamasi seperti infeksi atau osteitis, pembengkakan, perdarahan, cedera struktur anatomi gigi atau saraf, trismus, fraktur tuberositas rahang atas atau mandibula hingga komunikasi oroantral dapat terjadi (Balakrishnan *et al*, 2017; Syaflida *et al*, 2019; Mudjono *et al*, 2020). Proses penyembuhan soket alveolar pasca odontektomi pada dasarnya mempunyai pola yang sama dengan proses penyembuhan luka normal pada seluruh jaringan dimana memiliki proses yang kompleks dan dinamis, tetapi mempunyai suatu pola yang dapat diprediksi. Dibutuhkan obat-obatan seperti analgesik dan antibiotik untuk membantu proses penyembuhan luka serta vitamin apabila diperlukan (Novyana & Susanti, 2016; Sulfiana *et al*, 2021)

Penggunaan produk alami sudah banyak diteliti dan digunakan dalam bidang ilmu Kedokteran Gigi termasuk pada soket gigi pasca odontektomi, seperti pada penelitian Jeyaraj dan Chakranarayan (2018) menjelaskan penggunaan platelet-rich fibrin pada soket gigi pasca dilakukan odontektomi gigi dapat memberikan penurunan morbiditas pasca operasi dan meningkatkan penyembuhan tulang secara radiografi. Pemberian madu manuka pada soket gigi dapat mengurangi nyeri akut pasca operasi (Al-Khanati & Al-Moudallal, 2019). Penelitian propolis lainnya pada ilmu Kedokteran Gigi, yaitu dalam perawatan *pulp capping* dalam menurunkan

inflamasi dan *bonegraft* yang dapat memberikan peningkatan pada proses penyembuhan luka dan pembentukan tulang pada soket gigi (Lunardhi, 2019; Sabir *et al*, 2019).

Propolis merupakan salah satu produk alami yang dikumpulkan oleh lebah madu yang terdiri dari resin, balsem, lilin lebah, minyak atsiri, serbuk sari, dan bahan organik. Lebah *Trigona sp* disebut sebagai lebah propolis. Lebah ini mampu memproduksi propolis lebih banyak dibandingkan dengan produksi madu. Potensi lebah *Trigona sp*. sebagai produksi propolis sebesar 500 gram/ koloni selama waktu produksi 3 bulan, sedangkan produksi madu hanya sebesar 250 gram/ koloni. Propolis dikenal sebagai antibakteri, antijamur, antivirus, antitumor, antioksidan, imunomodulator, dan berperan penting dalam mempercepat proses penyembuhan dimana senyawa aktif terdiri dari flavonoid dan asam fenolik, termasuk *caffeic acid phenethyl ester* (CAPE) hingga 50% dari keseluruhan komposisi (Suryono *et al*, 2017).

Berdasarkan beberapa penelitian tersebut, maka pada penelitian ini penulis ingin mengetahui lebih lanjut tentang analisis klinis dan radiografi terhadap efektivitas pemberian propolis pada penyembuhan luka pasca odontektomi molar ketiga mandibula.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian diatas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini sebagai berikut.

1. Apakah terdapat perbedaan klinis antara kelompok pasien yang diberikan propolis dengan tanpa pemberian propolis pasca odontektomi molar ketiga mandibula?
2. Apakah terdapat perbedaan radiografis antara kelompok pasien yang diberikan propolis dengan tanpa pemberian propolis pasca odontektomi molar ketiga mandibula?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum.

Untuk mengevaluasi efektivitas pemberian propolis terhadap penyembuhan luka pasca tindakan odontektomi molar ketiga mandibula.

2. Tujuan Khusus.

- a. Untuk mengevaluasi efektivitas pemberian propolis terhadap gejala klinis (Nyeri, Pembengkakan, Trismus, Jaringan Periodontal) pasca odontektomi molar ketiga mandibula pada kontrol hari ke-1,3 dan 7.
- b. Untuk mengevaluasi efektivitas pemberian propolis terhadap *Trabecular pattern score* dan *Overall density score* dengan perbandingan pemeriksaan periapical radiografi pasca odontektomi molar ketiga mandibula dan kontrol minggu ke-8.

D. Manfaat Penelitian

1. Memberi informasi ilmiah kepada klinisi, masyarakat dan instansi terkait perbedaan secara klinis dan radiografi terhadap proses penyembuhan luka pada tindakan odontektomi molar ketiga mandibula.
2. Memberikan dan menambah wawasan terhadap ilmu pengetahuan tentang pemberian propolis terhadap penyembuhan luka pasca odontektomi molar ketiga mandibula.
3. Sebagai tambahan wawasan bagi dokter gigi/dokter gigi spesialis tentang peran penggunaan Propolis dalam ilmu bidang Bedah Mulut dan Maksilofasial.
4. Sebagai pengembangan ilmu pada dunia pendidikan dan menjadi dasar penelitian selanjutnya dibidang rekayasa jaringan dalam bidang Kedokteran Gigi.

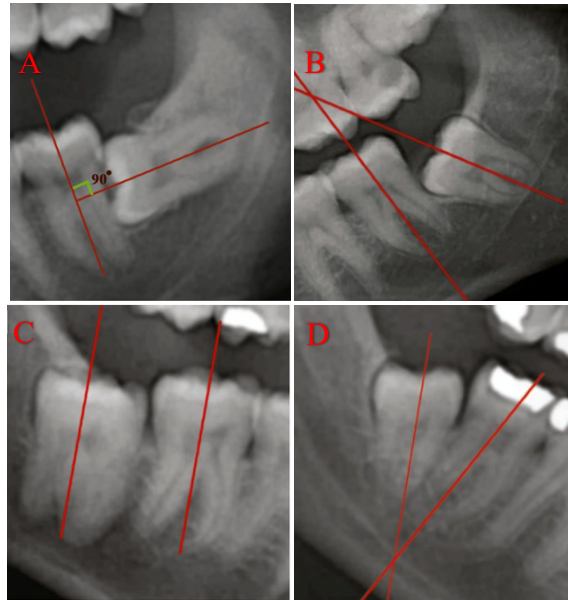
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Gigi Impaksi

Gigi impaksi adalah gigi yang gagal erupsi ke rongga mulut baik seluruhnya maupun sebagian karena jalan erupsinya terganggu. Istilah impaksi berasal dari bahasa latin, yaitu "*impactus*", yang berarti organ atau struktur yang tidak normal karena kondisi mekanis dan diasumsikan dari posisi normalnya (Singh & Chakrabarty, 2016). Molar ketiga atau gigi bungsu terdapat pada rahang atas dan bawah yang terbentuk dan mengalami erupsi paling akhir dan merupakan suatu periode dalam kehidupan yang disebut "*age of wisdom*" sehingga gigi bungsu tersebut sering dikenal sebagai "*wisdom teeth*" (Lita & Hadikrishna, 2020) Klasifikasi impaksi angulasi mahkota molar ketiga mandibula juga dipaparkan oleh Winter pada gambar 1 (1926 dikutip dalam Balaji, 2018), yaitu:

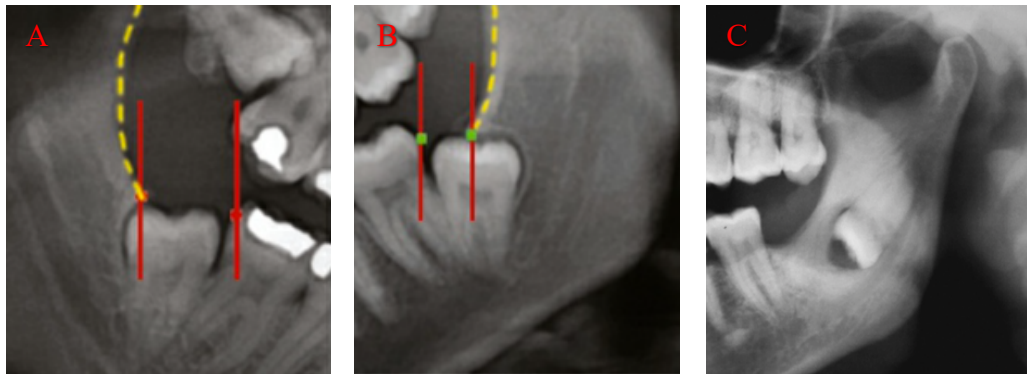
1. Mesioangular: Sumbu panjang molar ketiga mandibula membagi sumbu panjang molar kedua pada atau di atas bidang oklusal.
2. Distoangular: Sumbu panjang molar ketiga mandibula yang jauh dari sumbu panjang molar kedua pada tingkat bidang oklusal.
3. Horisontal: Sumbu panjang molar ketiga mandibula membagi dua sumbu panjang molar kedua pada sudut kanan.
4. Vertikal: Sumbu panjang molar ketiga mandibula yang terkena dampak berjalan sejajar dengan sumbu panjang molar kedua.



Gambar 1. Arah Molar ketiga Mandibula Terhadap Molar kedua Mandibula, (A). Horizontal, (B). *Mesioangular*, (C). Vertikal, (D). *Distoangular*. (Balaji, 2018)

Klasifikasi impaksi molar ketiga mandibula menurut Pell dan Gregory (1933 dikutip dalam telah Balaji, 2018; Hupp *et al*, 2019) digunakan secara luas pada *textbook*, jurnal dan praktek klinis dengan penilaian molar ketiga mandibula berdasarkan faktor posisi dan kedalaman. Berdasarkan ruang, impaksi molar ketiga mandibula diklasifikasikan menjadi 3 kelas (gambar 2), yaitu:

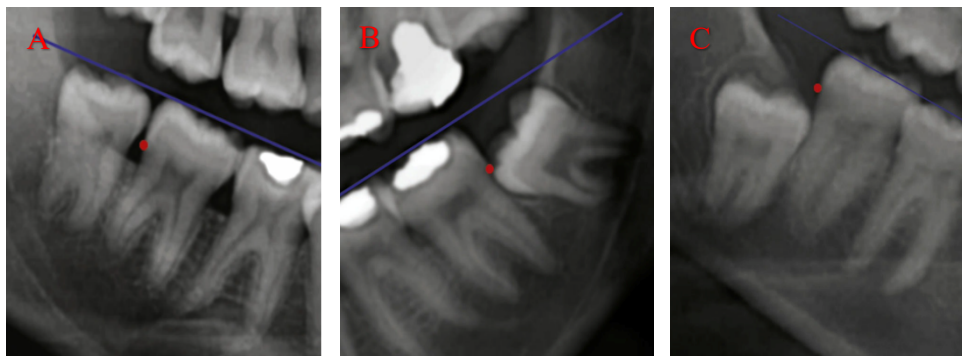
1. Kelas I: Diameter anteroposterior gigi sama dengan ruang antara batas anterior ramus mandibula dan permukaan distal molar kedua.
2. Kelas II: Terdapat tulang menutupi permukaan distal gigi dan ruang tidak memadai untuk erupsi gigi, yaitu diameter mesiodistal gigi lebih besar dari ruang tersedia.
3. Kelas III: Gigi terletak sepenuhnya di dalam ramus mandibula.



Gambar 2. Klasifikasi Pell dan Gregory berdasarkan batas *anteroposterior*, (A). Kelas I, (B). Kelas II, (C). Kelas III (Balaji, 2018)

Posisi pada impaksi molar ketiga mandibula (gambar 3) menurut Pell dan Gregory (1933 dikutip dalam telah Balaji, 2018; Hupp *et al*, 2019) diklasifikasikan menjadi:

1. Posisi A, yaitu dataran oklusal gigi impaksi sejajar dengan bidang oklusal.
2. Posisi B, yaitu dataran oklusal gigi impaksi berada di antara bidang oklusal dan garis servikal molar kedua mandibula.
3. Posisi C, yaitu dataran oklusal gigi impaksi berada di bawah garis servikal molar kedua mandibula.



Gambar 3. Klasifikasi Pell dan Gregory berdasarkan *occlusal plane*, (A). Posisi A, (B). Posisi B, (C). Posisi C (Balaji, 2018).

B. Odontektomi Gigi

Istilah odontektomi merupakan prosedur yang dilakukan untuk mengambil gigi yang tidak erupsi dan gigi yang erupsi sebagian setelah sebelumnya dilakukan pembuatan flap dengan melakukan pemotongan gigi dan mengurangi sebagian tulang yang mengelilingi gigi tersebut. Odontektomi sebaiknya dilakukan pada saat pasien dalam usia muda sebagai tindakan profilaktik atau pencegahan terhadap terjadinya patologi. Odontektomi lebih mudah dilakukan pada pasien muda usia saat mahkota gigi baru saja terbentuk, jaringan tulang sekitar juga masih cukup lunak sehingga trauma pembedahan minimal. Odontektomi pada pasien yang berusia diatas 40 tahun, tulangnya sudah sangat kompak dan kurang elastis, juga sudah terjadi ankilosis gigi pada soketnya, mengakibatkan trauma pembedahan yang lebih besar (Suryono *et al*, 2017; Balakrishnan *et al*, 2017; Sulfiana *et al*, 2021).

1. Indikasi dan kontraindikasi.

Usia rata-rata untuk menyelesaikan erupsi normal molar ketiga adalah 20 tahun, meskipun erupsi dapat berlanjut pada beberapa pasien hingga usia 25 tahun. Pengangkatan dini mengurangi morbiditas pasca operasi dan memungkinkan penyembuhan terbaik. Waktu ideal untuk menghilangkan geraham ketiga yang terkena dampak adalah ketika akar gigi terbentuk sepertiga dan sebelum mereka terbentuk dua pertiga. Indikasi lain dari odontektomi gigi menurut Hupp *et al* (2019), yaitu:

- a. Mencegah karies.
- b. Mencegah resorpsi akar.
- c. Adanya infeksi (fokus selulitis).
- d. Impaksi pada protesa gigi.
- e. Terdapat pembentukan kista odontogenik dan neoplasma.
- f. Pengobatan rasa nyeri dari gigi impaksi.
- g. Mempertahankan stabilitas hasil perawatan orthodonti.
- h. Mencegah fraktur rahang.

Semua gigi yang terkena dampak harus dicabut kecuali kontraindikasi tertentu dan ketika potensi manfaat lebih kecil daripada potensi komplikasi dan risiko maka prosedur harus ditunda. Kontraindikasi untuk pencabutan gigi yang terkena dampak, yaitu: (Hupp *et al*, 2019)

- a. Umur ekstrim.
- b. Pasien yang tidak menghendaki giginya dicabut.
- c. Pasien dengan molar ketiga diperkirakan akan erupsi secara normal dan dapat berfungsi dengan baik.
- d. Pasien dengan riwayat penyakit sistemik dan risiko komplikasi dinilai tinggi sehingga kemungkinan besar akan terjadi kerusakan pada struktur penting disekitarnya atau kerusakan tulang pendukung yang luas.

2. Komplikasi odontektomi.

Komplikasi dapat terjadi selama operasi maupun setelah operasi. (Hupp *et al*, 2019).

a. Perdarahan

Komplikasi perdarahan selama tindakan operasi, disebut perdarahan primer dan perdarahan beberapa jam sampai beberapa hari pasca pembedahan, yaitu perdarahan sekunder. Perdarahan terjadi oleh sebab lokal atau sistemik. Penanggulangan perdarahan pasca pembedahan adalah dengan melakukan pembersihan daerah luka serta penekanan dengan kapas yang dibasahi air dingin dan penjahitan luka atau pemberian *coagulation promoting agent* atau *absorbable hemostatic agent* seperti gelatin sponge, thrombin dan oxidized selulosa.

b. Pembengkakan

Trauma yang berlebihan atau karena infeksi dapat mengakibatkan terjadinya pembengkakan. Pengukuran dimensi pembengkakan dapat dilakukan menggunakan metode yang dikembangkan oleh Gabka dan Matsumara dan dimodifikasi oleh Ordulu yang mana, metode ini menggunakan pita sebagai alat bantu pengukuran. (Zerener *et al*, 2015).

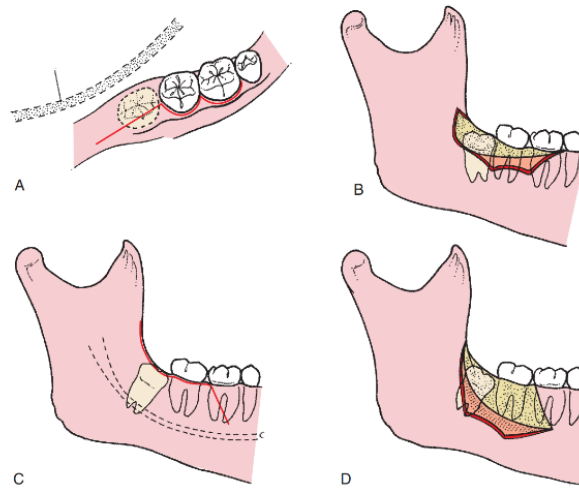
c. Trauma nervus

Tereksposnya foramen mental dapat mengakibatkan trauma pada nervus mentalis. Trauma yang dapat terjadi pada nervus selama tindakan pembedahan yaitu tertarik atau putusnya nervus. Akibatnya akan terjadi gangguan sensori pada daerah yang diinervasi. Gangguan sensori akibat berupa parastesi, anestesi, dysaesthesia, hyperalgesia, allodynia, hypoaesthesia, dan hyperaesthesia.

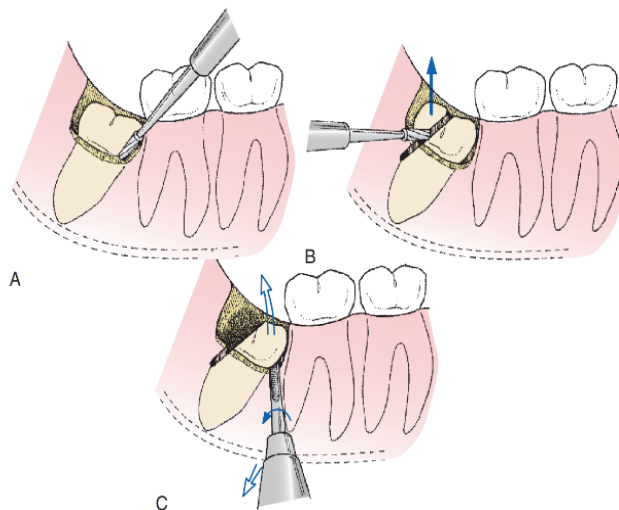
d. Trismus

Pasca pencabutan gigi dan pemberian blok mandibula, atau keduanya dapat mengakibatkan trismus (pembatasan pembukaan mulut). Trismus dihasilkan dari trauma dan inflamasi yang melibatkan otot-otot mastikasi. Pasca odontektomi molar ketiga mandibula yang terkena dampak biasanya disebabkan oleh respons inflamasi terhadap prosedur bedah yang cukup luas untuk melibatkan beberapa otot mastikasi. Trismus biasanya tidak parah dan tidak menghambat aktivitas normal pasien. Pengukuran derajat trismus dengan Metode *Maximal inter-incisal opening* (MIO) (Bailey *et al*, 2020).

3. Prinsip dan dasar pada tindakan odontektomi, yaitu: (Hupp *et al*, 2019).
 - a. Flap harus dapat memiliki eksposur yang memadai dari daerah gigi impaksi sehingga jaringan lunak dapat diretraksi dengan aman (gambar 4).
 - b. Pengurangan tulang yang minimal diperlukan apabila ada tulang yang menghalangi gigi.
 - c. Lakukan pembagian gigi dengan mata bur untuk memungkinkan gigi dapat dicabut tanpa harus membuang tulang lebih banyak (gambar 5).
 - d. Pengangkatan gigi yang dipotong atau tidak dipotong dari dari alveolar dengan menggunakan elevator yang sesuai.
 - e. Tulang di daerah elevasi dihaluskan dengan *bone file*, luka diirigasi secara menyeluruh dengan menggunakan larutan steril dan flap disatukan kembali dengan jahitan.



Gambar 4. Desain rencana odontektomi molar ketiga mandibula, (A). Desain insisi envelope, (B). Insisi envelope arah lateral, (C). Desain triangular, (D). Insisi triangular arah lateral (Hupp *et al*, 2019).



Gambar 5. Tindakan odontektomi molar ketiga mandibula, (A). Pengambilan mesioangular impaksi gigi, (B). Pemotongan aspek *distal* mahkota, (C). Pengambilan gigi dari aspek *mesial* mahkota (Hupp *et al*, 2019).

C. Anatomi Tulang dan Jaringan Lunak

1. Struktur Tulang.

Tulang merupakan suatu struktur yang memiliki beberapa fungsi. Tulang merupakan pendukung utama bagi kerangka tubuh, mempertahankan posisi tubuh serta pelindung organ vital. Secara morfologis, tulang dalam struktur normal akan dibagi menjadi dua jenis yaitu tulang kortikal dan tulang trabekula. Tulang memiliki tiga jenis sel, yaitu: osteoblas, osteosit, dan osteoklas dimana tulang merupakan organ dinamis yang terus-menerus diserap oleh osteoklas dan dibentuk baru oleh osteoblas. Osteosit berperan sebagai mekanosensor dan pengatur proses remodeling tulang ini. Osteoblas adalah sel kuboid yang terletak di sepanjang permukaan tulang, terdiri dari 4-6% dari total sel tulang yang ada dan sebagian besar dikenal karena fungsi pembentukan tulangnya. Faktor-faktor lain seperti *Fibroblas Growth Factor* (FGF), mikroRNA, dan connexin 43 serta *Osteoprogenitor* (OPG) dan *Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand* (RANKL) juga berperan dalam pembentukan tulang (Silva *et al*, 2015).

Osteosit terdiri dari 90-95% dari total sel tulang, merupakan sel yang paling melimpah dan berumur panjang, dengan umur hingga 25 tahun. Sel ini tampaknya bertindak sebagai pengatur remodeling tulang, melalui regulasi aktivitas osteoblas dan osteoklas serta menghasilkan *Adenosine Triphosphate* (ATP), *Nitrogen Oksida* (NO), Ca^{2+} , dan *Prostaglandin* (PGE2 dan PGI2) yang mempengaruhi fisiologi tulang. Osteoklas berperan dalam resorpsi pada remodeling tulang saat apoptosis osteosit. Peningkatan pembentukan dan aktivitas osteoklas yang tidak normal mengakibatkan beberapa penyakit tulang seperti osteoporosis dimana resorpsi

melebihi pembentukan mengakibatkan penurunan kepadatan tulang dan peningkatan patah tulang. Remodeling tulang adalah proses yang sangat kompleks dimana tulang lama digantikan oleh tulang baru. Proses ini terjadi karena tindakan terkoordinasi dari osteoklas, osteoblas, osteosit, dan sel lapisan tulang yang bersama-sama membentuk struktur anatomi sementara yang disebut unit multiseluler dasar (Silva *et al*, 2015).

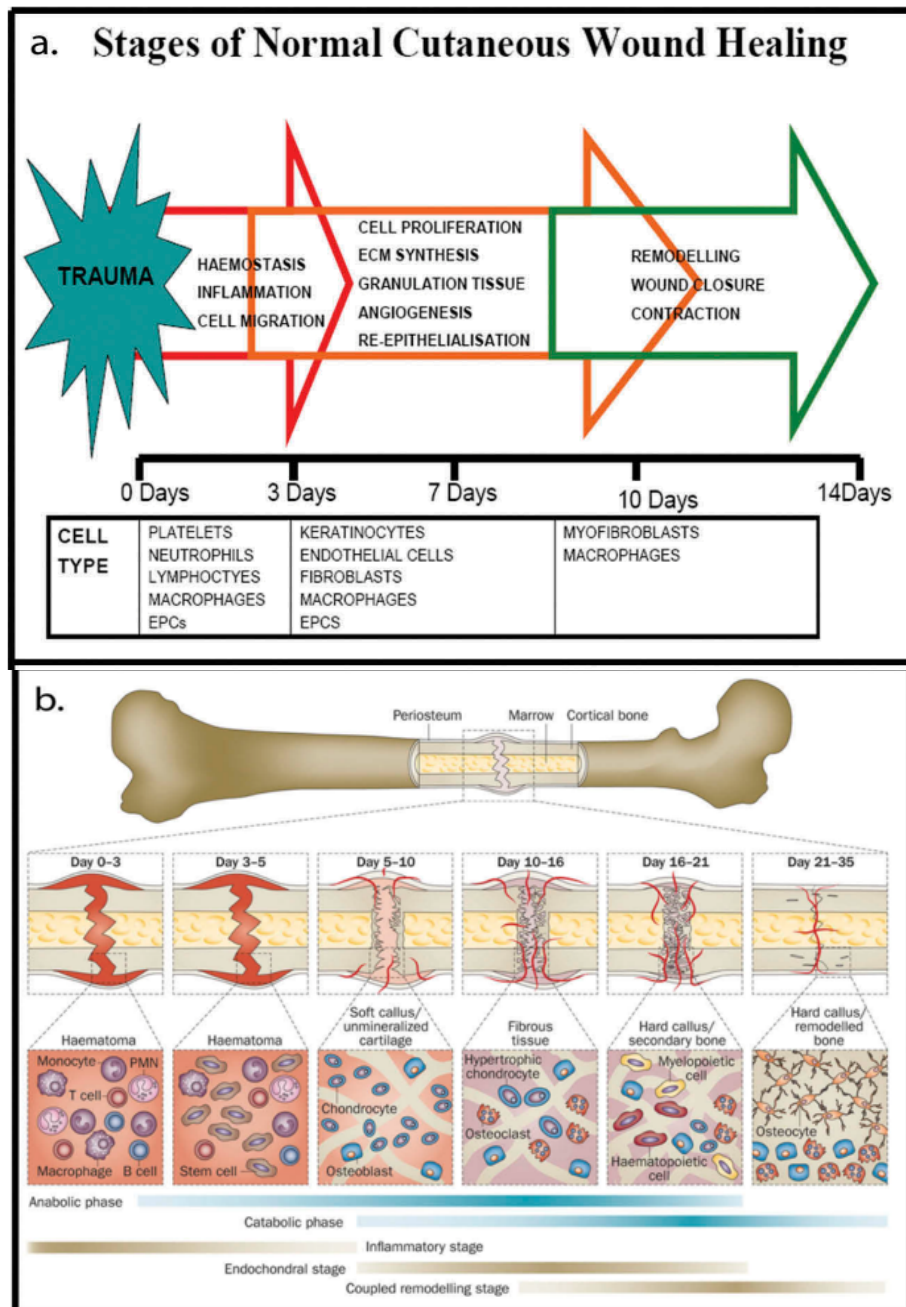
2. Anatomi Jaringan Lunak.

Mukosa rongga mulut adalah jaringan yang melapisi rongga mulut, terdiri dari dua bagian yaitu epitel dan lamina propia. Lamina propia mengandung serabut kolagen, serabut elastin, retikulin, dan jaringan ikat. Lapisan dibawah lamina propia adalah lapisan submukosa yang merupakan jaringan ikat yang mengandung lemak, pembuluh darah, pembuluh limfe, dan saraf. Epitel rongga mulut tersusun dari sel skuamosa bertingkat mirip dengan yang ditemukan pada bagian tubuh lain dengan aktivitas *turn over* yang dimulai dari sel basal. *Turn over* atau indeks maturasi adalah perbandingan antara sel basal-parabasal, sel intermediet, dan sel superfisial. Sel superfisial adalah lapisan terluar dari epitel yang paling mudah terlepas dari permukaan. Ketebalan mukosa rata-rata 40-50 lapisan sel atau 500-800 μm . Mukosa mulut menurut letak dan strukturnya terbagi menjadi *lining mucosa*, *masticatory mucosa* dan *specialized mucosa*. (Öncü *et al*, 2016; Simundic *et al*, 2018).

D. Penyembuhan Luka.

Aspek penting dari setiap prosedur bedah adalah persiapan luka untuk penyembuhan yang tepat. Penyembuhan luka merupakan suatu proses yang sangat kompleks dan dinamik, melibatkan aspek fisiologis, biokimiawi, biomekanik dan

imunologi yang bergabung menjadi suatu interaksi yang terkoordinasi secara fungsional. Cedera jaringan perioperatif terjadi dan peristiwa yang biasanya terjadi selama penyembuhan jaringan lunak dan keras (Hupp *et al*, 2019).



Gambar 6. (a). Proses Penyembuhan Luka, (b). Penyembuhan Tulang (Uskokovic & Ghosh, 2016).

1. Proses penyembuhan Luka Jaringan lunak

Inflamasi adalah bagian dari mekanisme pertahanan bawaan tubuh terhadap penyebab infeksi atau non-infeksi. Inflamasi berfungsi untuk menghancurkan, mengurangi, atau melokalisasi baik agen yang merusak, maupun jaringan yang rusak. Ada lima tanda dasar inflamasi yang meliputi: panas (*calor*), kemerahan (*rubor*), pembengkakan (*tumor*), nyeri (*dolor*), dan hilangnya fungsi (*functio laesa*). Fase penyembuhan luka terdiri dari 3 fase, yaitu fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase maturase. Fase inflamasi dimulai segera setelah cedera dan dapat berlangsung hingga 4 - 6 hari serta ditandai dengan peningkatan permeabilitas pembuluh darah oleh trombin setelah hemostasis, sekresi sitokin kemotaktik yang memfasilitasi migrasi sel. Terjadi aktivasi kaskade pembekuan, baik jalur intrinsik dan ekstrinsik yang berpuncak pada pembentukan bekuan fibrin dan hemostasis. Bekuan fibrin berfungsi sebagai perancah untuk sel-sel yang datang, seperti neutrofil, monosit, fibroblas, dan sel endotel. Leukosit polimorfonuklear dan makrofag merupakan yang dominan jenis sel selama tahap awal ini. Neutrofil adalah responden pertama terhadap seluler sinyal marabahaya dan sinyal kemotaksis (oleh sitokin) yang masuk ke bekuan fibrin. (Hupp *et al*, 2019; Miloro *et al*, 2022).

Pembuluh darah mengalami vasodilatasi dan lebih banyak neutrofil ditarik ke area cedera oleh *Interleukin (IL)-1*, *Tumor Necrosis Factor (TNF)- α* , *Platelet Factor (PF)-4*, *Transforming Growth Factor- β (TGF- β)*, *Platelet Derived Growth Factor (PDGF)*. Leukosit PMN mulai memfagosit bakteri dan sel-sel yang nekrotik. Monosit akan tertarik ke area yang terluka dan berubah menjadi makrofag di

dalamnya sekitar 48 hingga 72-96 jam setelah cedera. Makrofag memfagosit sisa-sisa dan bakteri, tetapi sangat penting untuk mengatur produksi faktor pertumbuhan yang diperlukan untuk produksi matriks ekstraseluler oleh fibroblas dan produksi pembuluh darah baru serta untuk transisi ke fase proliferasi karena akan memediasi angiogenesis, fibroplasia, dan mensintesis *nitric oxide* (NO). (Hupp *et al*, 2019; Miloro *et al*, 2022).

Fase proliferasi ditandai dengan terbentuknya jaringan granulasi di dalam dasar luka, terdiri dari jaringan kapiler baru, fibroblas, dan makrofag serta jaringan granulasi dengan kolagen dan deposisi protein jaringan ikat dan angiogenesis, epitelisasi. Angiogenesis ditandai dengan migrasi sel endotel dan pembentukan kapiler. Sel endotel sebagai respons faktor pertumbuhan yaitu PDGF, TGF- β , faktor pertumbuhan seperti insulin, *Fibroblast Growth Factor* (FGF) dan *Vascular Endotel Growth Factor* (VEGF) yang dikirim oleh makrofag. Angiogenesis berkembang secara proporsional terhadap perfusi darah dan tekanan parsial oksigen arteri. Sebenarnya epitelisasi mulai terjadi dengan segera setelah terluka dan distimulasi oleh sitokin inflamasi. IL-1 dan TGF- α meningkatkan regulasi pertumbuhan *Keratinocyte Growth Factor* (KGF) pada fibroblas. Fibroblas kemudian akan mensintesis dan mengeluarkan KGF-1, KGF-2 (sebagian besar penting dalam manusia), dan IL-6 yang menstimulasi keratinosit bermigrasi di daerah luka, berkembang biak dan berdiferensiasi di epidermis serta ditandai dengan replikasi dan migrasi sel epitel melintasi tepi kulit. (Hupp *et al*, 2019; Miloro *et al*, 2022).

Fase pematangan/remodeling melibatkan remodeling berkelanjutan jaringan granulasi di bawah jaringan granulasi yang baru terbentuk lapisan epitel. Karakteristik utama fase ini adalah pengendapan kolagen dan epitelisasi. Epitelialisasi terjadi bersamaan dengan proses perbaikan dermis. Sel yang paling berperan adalah keratinosit. Sel-sel ini bermigrasi dan berproliferasi untuk memperbaiki epitel yang menutupi luka. Proliferasi sel-sel epitel dipengaruhi oleh faktor-faktor: *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β), PDGF, *Platelet Activating Factor* (PAF), FGF. Bekas luka akan menjadi rata, kurang menonjol, lebih pucat, dan lentur secara bertahap. Kolagen akan berdeposisi pada luka, sementara kolagen yang ada akan diremodel dan dibuang. Pada orang dewasa, fase ini dapat berlangsung hingga 12 bulan. (Hupp *et al*, 2019; Miloro *et al*, 2022).

2. Proses penyembuhan luka pada tulang

Proses penyembuhan luka normal dari cedera jaringan lunak (misalnya, inflamasi, fibroplasia, dan remodeling) juga terjadi selama perbaikan luka pada tulang. Berbeda dengan jaringan lunak, osteoblas dan osteoklas juga terlibat untuk menyusun kembali dan merombak jaringan osifikasi yang rusak. Sel osteogenik (osteoblas) yang penting untuk penyembuhan tulang berasal dari tiga sumber berikut: (1) periosteum, (2) endosteum, dan (3) sel mesenkim pluripotensial yang bersirkulasi. Osteoklas, berasal dari sel prekursor monosit, berfungsi untuk menyerap tulang nekrotik dan perbaikan pada tulang. Pada proses penyembuhan fraktur tulang terdapat fase penyembuhan primer dan sekunder. Penyembuhan

primer terdiri dari penyembuhan pada celah (*Gap Healing*) dan penyembuhan pada kontak tulang (*Contact healing*) (Mostafa, 2015; Balaji, 2018; Hupp *et al*, 2019).

Fiksasi stabil pada fragmen fraktur, biasanya reduksi anatomis yang sempurna jarang terjadi. Pada beberapa bagian segmen tulang dapat terbentuk celah yang kecil. Pada *gap healing* akan terjadi proses penyembuhan dalam waktu beberapa hari setelah fraktur. Pembuluh darah dari periosteum, endosteum, dan sistem havers akan menginvasi celah dan membawa sel-sel osteoblastik mesenkim yang akan mendeposit tulang pada fragmen fraktur tanpa melalui pembentukan kalus. Bila fragmen fraktur kurang dari 0,3 mm, tulang lamelar akan langsung terbentuk. Sementara itu celah berukuran antara 0,5 - 1,0 mm akan terisi oleh “*woven bone*” selanjutnya dalam ruang trabekula akan terisi oleh tulang lamela. Selama waktu 6 minggu, tulang lamelar akan tersusun tegak lurus terhadap fragmen fraktur, kemudian proses remodeling akan berubah sejajar dengan sumbu tulang. *Contact healing* terjadi pada fragmen fraktur yang tidak terjadi kontak. Proses ini terjadi melalui regenerasi tulang dimana terjadi aktivitas osteoklas pada bagian fraktur yang menyediakan tempat untuk pertumbuhan dan proliferasi osteoblas guna membentuk tulang baru. Rekonstruksi lengkap dari korteks tulang memerlukan waktu hingga 6 bulan (Mostafa, 2015; Balaji, 2018; Hupp *et al*, 2019).

Penyembuhan luka sekunder adalah penyembuhan luka pada keadaan luka yang tetap terbuka karena kerusakan atau kehilangan jaringan yang cukup luas. Biasanya luka disertai dengan pembentukan jaringan granulasi yang luas. Sel-sel epitel tidak dapat bermigrasi melewati jaringan granulasi sehingga penyembuhan luka sekunder bergantung kepada kontraksi dari luka. Tahap awal pada fraktur tulang akan

menimbulkan reaksi inflamasi disertai dengan pengaktifan sistem pertahanan tubuh yang menginduksi pelepasan sejumlah angiogenik vasoaktif sehingga terjadi vasodilatasi dan edema dalam beberapa jam. Perdarahan pada pembuluh darah endosteum, periosteum dan sistem havers mengakibatkan hematoma dan fragmen tulang mengalami deposit tulang oleh sel-sel osteoblas dari periosteum, sedangkan sumsum tulang akan mengalami degenerasi lemak (Mostafa, 2015; Balaji, 2018; Hupp *et al*, 2019).

Hematoma yang terjadi mengandung eritrosit, fibrin, makrofag, limfosit, PMN, mastosit dan platelet. Platelet akan berdegranulasi melepaskan PDGF serta FGF yang bersifat kemoatraktan dan mitogenik sehingga dalam waktu 8 jam - 12 jam akan terjadi proliferasi selular lapisan luar periosteum seperti osteoblas, fibroblas, dan sel kondrogenik. Setelah itu, terjadi pembentukan kapiler serta kolagen yang berasal dari fibroblas membentuk jaringan granulasi. Keadaan ini memicu aktivitas sel makrofag untuk membersihkan jaringan nekrotik (Mostafa, 2015; Balaji, 2018; Hupp *et al*, 2019).

Tahap kalus kartilogenus (*soft callus*) terjadi pada hari ketiga sampai kelima jaringan granulasi akan berkondensasi membentuk kalus yang terjadi baik internal maupun eksternal. Fibroblas bermigrasi dan membentuk kolagen selanjutnya berdiferensiasi menjadi kondroblas yang membentuk kartilago. Kemudian, terjadi kalsifikasi kartilago yang mengakibatkan kondroblas berubah menjadi kondrosit. Osteoblas bertambah banyak dan osteoklas mulai nampak. Kalus yang terbentuk akan menstabilkan ujung fragmen fraktur sehingga menguatkan tulang. Kalus kartilagenous terisi oleh pembuluh darah yang akan meningkatkan tekanan oksigen

dan nutrisi sehingga memacu aktivitas osteoblas. Penyembuhan Luka Tersier kombinasi penyembuhan luka primer dan sekunder. Luka yang ada sembuh tanpa intervensi bedah sampai terbentuk jaringan granulasi. Setelah jaringan granulasi terbentuk, penutupan luka dibantu dengan penjahitan (Mostafa, 2015; Balaji, 2018; Hupp *et al*, 2019).

3. Mekanisme Penyembuhan Luka Pasca Odontektomi

Pada soket gigi dimulai urutan yang sama pada luka daerah kulit atau luka mukosa, yaitu inflamasi, epitelisasi, fibroplasia, dan remodeling. Penyembuhan pada soket perlu waktu berbulan-bulan sampai tingkat yang sulit dibedakan dari tulang di sekitarnya secara radiografi. Awalnya soket kosong akan tersisa tulang kortikal (lamina dura secara radiografi) dan ditutupi oleh sobekan ligamen periodontal dengan tepi epitel oral (gingiva) yang tersisa di bagian koronal serta terisi dengan gumpalan darah. Tahap inflamasi terjadi selama minggu pertama penyembuhan. Sel darah putih memasuki soket untuk menghilangkan bakteri pada area tersebut dan mulai merusak fragmen tulang yang tertinggal di soket. Fibroplasia dimulai selama minggu pertama dengan pertumbuhan fibroblas dan kapiler. Epitel bermigrasi ke dinding soket hingga menyentuh epitel dari sisi lain soket atau bertemu dengan lapisan jaringan granulasi atau jaringan yang diisi dengan banyak kapiler dan fibroblas yang belum matang di bawah gumpalan darah di mana epitel dapat bermigrasi. (Hupp *et al*, 2019; Sulfiana *et al*, 2021).

Selama minggu pertama penyembuhan, osteoklas menumpuk di sepanjang tulang crestal, selanjutnya pada minggu kedua ditandai dengan sejumlah besar jaringan granulasi yang mengisi soket. Deposisi osteoid dimulai di sepanjang tulang

alveolar yang melapisi soket. Proses yang dimulai selama minggu kedua berlanjut selama minggu ketiga dan keempat penyembuhan, dimana proses epitelisasi sebagian besar soket selesai pada saat ini. Tulang kortikal terus diserap dari puncak dan dinding soket dan tulang trabekular baru mengisi di seluruh soket. Pada 4 bulan hingga 6 bulan, tulang kortikal telah melapisi soket dan secara radiografi terlihat hilangnya lamina dura. Saat tulang mengisi soket, epitel bergerak menuju puncak dan menjadi sejajar dengan gingiva crestal yang berdekatan. Satu-satunya sisa soket yang terlihat setelah 1 tahun adalah tepi jaringan fibrous (scar luka) yang tersisa di alveolar ridge edentulous (Hupp *et al*, 2019; Sulfiana *et al*, 2021).

E. Propolis

1. Tentang Propolis

Propolis merupakan produk lebah madu yang dikumpulkan dari berbagai tanaman menjadi zat resin sehingga terkadang juga disebut 'lem lebah'. Propolis atau zat resin yang terkumpul digunakan oleh lebah madu untuk menutup lubang disarangnya, menghaluskan dinding bagian dalam dan melindungi pintu masuk dari penyusup. Resin atau propolis dikumpulkan oleh lebah madu (*Apis mellifera L.*) dari retakan di kulit pohon dan pucuk daun. Lilin lebah selanjutnya mengunyah resin tersebut sekaligus mencampur dengan enzim saliva dari lilin lebah itu sendiri. Sebagian bahan yang telah dicampur tersebut dicerna oleh lebah dan sebagian digunakan untuk sarang. Propolis berasal dari 2 kata dalam bahasa Yunani yaitu

"*pro*" berarti pertahanan dan "*polis*" yang berarti kota atau komunitas atau sarang lebah. Propolis umumnya dikenal sebagai "lem lebah" dan nama tersebut diambil dari nama generik pada zat resin yang dikumpulkan oleh lebah dari berbagai jenis tanaman. (Bogdanov, 2016; Pasupuleti *et al*, 2017).

Fungsi lain dari propolis, yaitu dapat mempertahankan temperatur internal sarang (35 °C), mencegah pelapukan dan invasi oleh predator. Sejarah panjang penggunaan propolis diketahui setidaknya hingga 300 SM dan penggunaannya berlanjut hingga hari ini karena propolis terkenal memiliki antiseptik, antimikotik, bakteriostatik, astringen, kolerik, spasmolitik, anti-inflamasi, anestesi dan sifat antioksidan serta kegunaannya hampir tidak ada habisnya. Senyawa dalam resin propolis (*raw* propolis yang belum diproses) berasal dari tiga sumber: eksudat tanaman yang dikumpulkan oleh lebah, zat yang disekresikan dari metabolisme lebah, dan bahan-bahan lain selama elaborasi propolis (Bogdanov, 2016; Pasupuleti *et al*, 2017).

2. Komposisi Propolis

Komponen dari propolis terdiri dari resin (50%), lilin (30%), minyak esensial (10%), serbuk sari (5%), dan senyawa organik lainnya (5%). Senyawa *fenolic*, CAPE, flavonoid, *terpens*, *beta-steroid*, *aldehida aromatic*, dan alkohol adalah senyawa organik penting yang ada dalam propolis. Terdapat dua belas flavonoid pada propolis, yaitu *pinocembrin*, *acacetin*, *chrysin*, *rutin*, *luteolin*, *kaempferol*, *apigenin*, *myricetin*, *catechin*, *naringenin*, *galangin*, dan *quercetin*; dua *fenolic acid*, *caffeic acid*, *sinamat acid* dan satu turunan *stilben* yang disebut *resveratrol* telah terdeteksi dalam ekstrak propolis dengan elektroforesis zona kapiler. Propolis

juga mengandung vitamin penting, seperti vitamin B1, B2, B6, C, dan E dan mineral bermanfaat seperti magnesium (Mg), kalsium (Ca), kalium (K), natrium (Na), tembaga (Cu), seng (Zn), mangan (Mn), dan besi (Fe). (Pasupuleti *et al*, 2017; Yarlina, 2020; Juwita *et al*, 2021).

Propolis sangat kaya akan senyawa bioaktif dan propolis dilaporkan memiliki beberapa khasiat biologis termasuk aktivitas antikanker, antioksidan, dan anti-inflamasi. Senyawa esensial dan nonesensial, seperti polifenol dan vitamin yang terjadi secara alami sebagai bagian dari rantai makanan, disebut senyawa bioaktif. Ini merupakan senyawa alami yang terdapat dalam makanan dan memberikan manfaat pada kesehatan. Senyawa *fenolic* merupakan senyawa bioaktif merupakan senyawa organik dengan cincin aromatik yang secara kimia terikat pada satu atau tambahan substituen terhidrogenasi dengan adanya yang sesuai turunan fungsional. Senyawa *fenolic* dalam propolis, umumnya hadir sebagai flavonoid. Mekanisme flavonoid dalam menghambat pertumbuhan bakteri, yaitu dengan merusak permeabilitas membran sel, mikrosom dan lisosom. Berbagai senyawa *fenolic* juga berfungsi sebagai antioksidan, antibakteri, antivirus, antiinflamasi, antijamur, penyembuhan luka, dan aktivitas kardioprotektif (Pasupuleti *et al*, 2017; Yarlina, 2020)

Pada penelitian Galeotti *et al* (2019), menjelaskan kandungan CAPE pada propolis pada setiap negara berbeda-beda dan kandungan tertinggi berasal dari negara Macedonia menunjukkan *score* 2,4 sedangkan kandungan CAPE terendah berasal dari negara Spanyol dengan *score* 1,2 dimana *score* tersebut dianalisis menggunakan *High Performance Liquid Chromatography Mass Spectrometry*

(HPLC-MS). Kandungan antioksidan pada propolis di Indonesia telah dirangkum dari berbagai referensi oleh Yanti & Kustiawan, (2023). Penjelasan bahwa antioksidan yang terkandung pada propolis dari berbagai daerah di Indonesia memiliki kandungan yang berbeda-beda. Daerah Kalimantan Barat memiliki antioksidan tertinggi pada propolis dengan nilai IC50 $0,54 \pm 0,06$ mg/ mL dengan kandungan antioksidan *flavonoids* sedangkan antioksidan terendah dengan nilai (4162,61 mg/ml) berasal dari Banjarmasin dengan kandungan antioksidan *flavonoids*. Propolis pada penelitian Lunardi *et al*, (2019), diperoleh data Penelitian dan Laboratorium Konsultasi Lawang, Jawa Timur, Indonesia, dimana mengandung asam sinamat (2,56%), *apigenin* (1,05%), *flavonoid* (1,28%), *saponin* (0,82%), *quercetin* (1,03%) dan *terpenoid* (1,15%) yang menghasilkan beberapa efek antara lain; antiinflamasi, antibakteri, antivirus, imunostimulan, antijamur, dan antikanker. Perbedaan dalam aktivitas antioksidan pada lebah di setiap daerah dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti tanaman yang digunakan oleh lebah sebagai sumber yang digunakan, lokasi geografis tempat lebah hidup, dan senyawa yang terkandung dalam tubuh lebah.

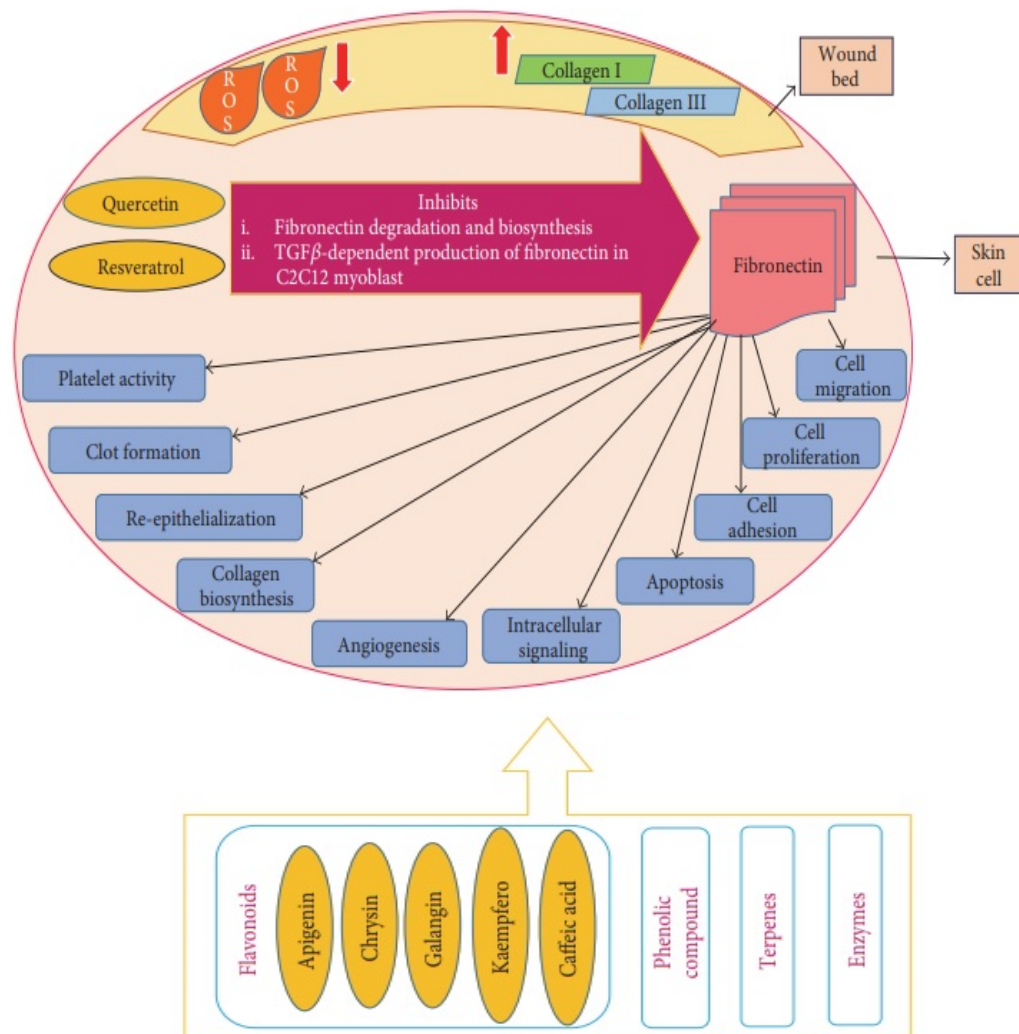
3. Mekanisme propolis terhadap penyembuhan luka

Propolis banyak digunakan dalam bidang dermatologis, dalam bentuk krim dan salep. Penggunaan propolis dalam produk perawatan kulit didasarkan pada sifat antialergi, antiinflamasi, sifat antibakteri, dan tindakan promotif pada sintesis kolagen. Sebuah studi baru-baru ini membandingkan efek pemberian propolis dan obat konvensional silver sulfadiazine menunjukkan bahwa propolis terutama

menurunkan aktivitas radikal bebas dalam penyembuhan dasar luka yang mendukung proses perbaikan. Propolis juga menunjukkan metabolisme kolagen yang baik selama proses penyembuhan luka dengan meningkatkan kandungan kolagen jaringan. Mekanisme molekuler yang bertanggung jawab untuk aktivitas penyembuhan luka propolis, yaitu fibronektin. Fibronektin (FN) adalah glikoprotein multifungsi dengan berat molekul tinggi, yang mempengaruhi stabilitas struktural dan sifat fungsional berbagai organ dan jaringan. Matriks fibronektin dan akumulasinya sangat penting untuk migrasi sel, proliferasi sel, diferensiasi sel, adhesi sel, apoptosis, pensinyalan seluler, angiogenesis, biosintesis kolagen, re-epitelisasi, pembentukan bekuan, dan aktivitas trombosit. Fibronektin juga penting dalam mekanisme penyembuhan seperti degradasi intensif glikoprotein, yang mengarah ke lingkungan mikro seluler yang rusak dan kerusakan struktur jaringan granulasi. Kondisi ini dapat menghambat penyembuhan luka atau menghambat proses perbaikan. Akumulasi fibronektin di ruang ekstraseluler juga memodulasi sekresi komponen perbaikan lainnya seperti kolagen tipe I dan tipe III, tenascin, laminin, dan fibrillin (Pasupuleti *et al*, 2017).

Propolis telah menunjukkan efek yang menguntungkan dalam proses penyembuhan luka seperti aktivitas anti jamur dan anti bakteri karena komponennya seperti flavonoid, senyawa *fenolic*, *terpen*, dan enzim antioksidan. Propolis juga mengurangi *Reactive Oxygen Species* (ROS) di dasar luka yang mendukung proses penyembuhan. Efek besar lain propolis, yaitu pada metabolisme kolagen dengan meningkatkan jumlah kolagen tipe I dan tipe III dalam jaringan. Penurunan ROS dan akumulasi kolagen membantu dalam menyeimbangkan

matriks ekstraseluler dan menghasilkan jaringan granulasi. Propolis merupakan agen apiterapeutik potensial yang mampu memodifikasi metabolisme fibronectin dengan mengembangkan jaringan fibrosa matriks ekstraseluler dan menghambat disintegrasi fibronectin. Komponen aktif dalam propolis seperti quercetin dan resveratrol menghambat biosintesis fibronectin dan produksi fibronectin yang bergantung pada TGF- β dan mioblas. Kedua komponen berperan penting dalam mengatur ekspresi fibronectin. Studi juga menunjukkan bahwa mobilitas dan migrasi sel epitel bergantung pada penurunan kandungan fibronectin dalam matriks ekstraseluler. Penurunan kandungan fibronectin dalam propolis ini efektif mengobati luka dan menghasilkan jaringan granulasi. Oleh karena itu, pengaruh propolis pada metabolisme fibronectin dapat berperan dalam mekanisme penyembuhan luka (Pasupuleti *et al*, 2017).



Gambar 7. Peran Propolis Pada Penyembuh Luka (Pasupleti *et al*, 2017).

Propolis juga terdapat beberapa enzim, seperti suksinat dehidrogenase, *glucosa-6-fosfatase*, *adenosin trifosfatase*, dan *fosfatase acid*. Flavonoid yang ada dalam propolis mendorong penyembuhan luka dengan meningkatkan pembentukan *Fibroblast Growth Factor-2* (FGF-2) dan VEGF. FGF-2 merupakan faktor pertumbuhan pleiotropik yang mampu menstimulasi sel fibroblas dan osteoblas progenitor. CAPE merupakan kelompok flavonoid dalam propolis yang memiliki efek antioksidan yang dapat berupa reaksi oksidatif yang berlebihan sebagai akibat

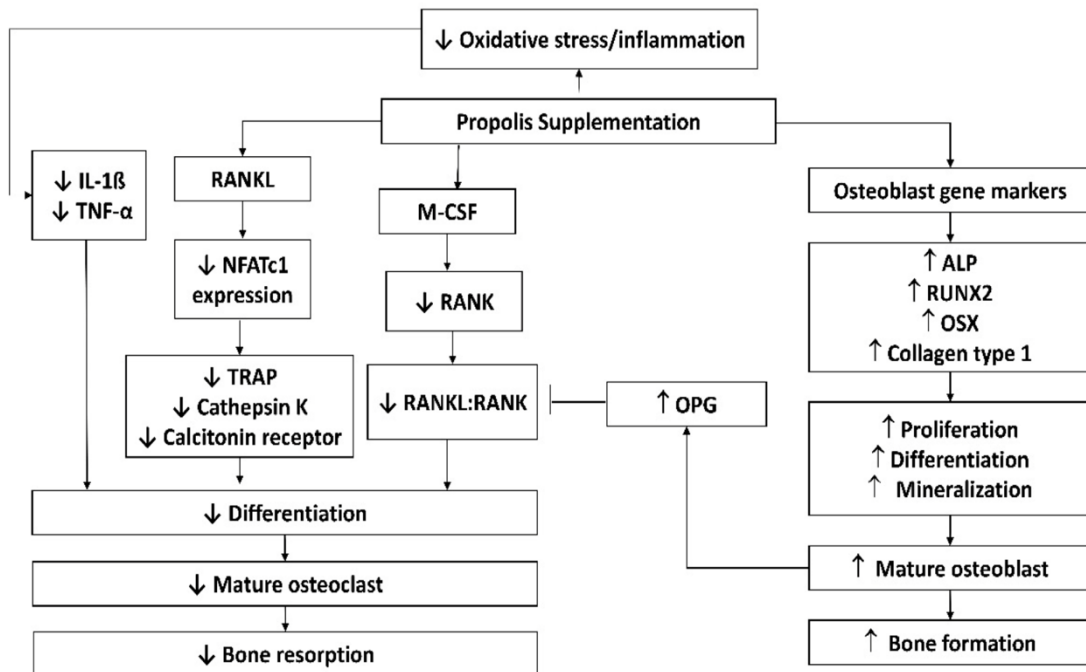
dari reaksi inflamasi dan proses metabolisme yang diikuti oleh cedera sel. Sebagai anti-inflamasi, CAPE bertindak untuk menghambat fosfolipase dalam kaskade asam arakidonat. Akibatnya, ia tidak melepaskan prostaglandin dan leukotrein. CAPE juga dapat menghambat *Lipoxygenase* (LOX) dan *Cylooxygenase* (COX) yang berperan dalam jalur metabolisme. (Iswanto *et al*, 2016; Lunardhi *et al*, 2019).

Cylooxygenase dihambat oleh flavonoid yang menekan stimulasi dan sintesis prostaglandin dan tromboksan. LOX dihambat oleh komponen propolis, quercetin, yang menghambat stimulasi leukotrin dan lipoksin. CAPE bersifat lipofilik dan memfasilitasi infiltrasi sel, melepaskan sitokin anti-inflamasi (TGF- β IL-10, IL-4), menghambat sitokin pro-inflamasi (TNF-, IL-6, IL-1) dan aktivitas *nucleus factor -kB* (Nf-kB), sekaligus meningkatkan proliferasi FGF-2. Molekul TGF- β mempunyai peranan penting dalam menstimulasi proses penyembuhan pada inflamasi. Molekul ini desekresikan dalam keadaan tidak aktif, tetapi dapat diaktifasi oleh enzim protease. Sebagai molekul sinyal TGF- β diduga dapat pula berperan dalam angiogenesis. TNF α dapat meningkatkan pembentukan osteoklas dan IL-7 dapat meningkatkan osteoklastogenesis, yang keduanya mengakibatkan osteoporosis. (Lunardhi *et al*, 2019; Iswanto *et al*, 2016; Juwita *et al*, 2021).

Osteoblas dan osteoklas adalah dua tipe sel penting dalam mengatur proses remodeling tulang. Mekanisme efek propolis adalah kemampuannya untuk meningkatkan penyembuhan patah tulang dengan membersihkan ROS. ROS pada propolis dapat mempengaruhi sel tersebut dengan membantu menstimulasi dan meningkatkan proliferasi, diferensiasi dan pematangan osteoblas. ROS juga meningkatkan pembentukan dan aktivitas osteoklas dan, bersama dengan TNF- α ,

menekan diferensiasi osteoblas. Oleh karena itu, penghambatan ROS diperlukan untuk mengurangi resorpsi tulang dengan secara langsung atau tidak langsung melawan efek oksidan. Aktivitas antioksidan telah terbukti dan sebagian besar penelitian menunjukkan penurunan penanda stres oksidatif dengan pengobatan propolis. Osteoblas yang berasal dari sel induk mesenkim di sumsum tulang bertanggung jawab atas sintesis, sekresi, dan mineralisasi matriks tulang. Mereka juga mengeluarkan OPG, sebuah reseptor pemikat RANKL yang mencegah pengikatan RANKL ke RANK, sehingga menghentikan pemberian sinyal RANKL dan osteoklastogenesis (Ekeuku & Chin, 2021; Juwita, *et al* 2021).

Macrophage Colony Stimulating Factor (M-CSF) dan RANKL adalah dua sitokin penting yang mengatur diferensiasi osteoklas. M-CSF menjamin kelangsungan hidup dan proliferasi sel-sel prekursor osteoklas. Hal ini juga meningkatkan ekspresi RANK dalam sel prekursor osteoklas, memastikan respons yang lebih efisien terhadap jalur pensinyalan RANKL-RANK. Hal tersebut didukung oleh laporan Wimolsantirungsri *et al* (2018, dikutip oleh Ekeuku & Chin, 2021) melaporkan penurunan ekspresi RANK yang diinduksi RANKL dan M-CSF dalam sel-sel prekursor osteoklas setelah pengobatan propolis, yang menunjukkan penghambatan jalur pensinyalan RANKL-RANK, yang pada akhirnya akan mengakibatkan berkurangnya diferensiasi osteoklas.



Gambar 8. Mekanisme Propolis dalam penyembuhan tulang (Ekeuku & Chin, 2021).

4. Dosis dan toksisitas propolis

Propolis banyak dimanfaatkan dalam bidang pencegahan dan pengobatan penyakit serta industri makanan. Berbagai sediaan propolis, antara lain gel, obat kumur dan sirup untuk dikonsumsi langsung telah dibuat dan digunakan dalam penyembuhan luka, regenerasi jaringan, luka bakar dan sakit gigi. Efek anestetik lokal dari propolis memberikan lima kali lebih efektif daripada kokain. Flavonoid dalam propolis berperan sebagai antinyeri (anestetik), antiinflamasi, antioksidan dan antibakteri. Penelitian tentang propolis menyatakan bahwa propolis aman dikonsumsi. Konsumsi jangka panjang tidak menimbulkan efek pada darah, organ hati dan ginjal. Propolis relatif non toksik, dengan dosis aman pada manusia yaitu

1,4 mg/kg BB/hari atau sekitar 70 mg/hari. Gel propolis tidak toksik pada pemberian rongga mulut binatang uji tikus dan menunjukkan efek anti inflamasi. Ekstrak propolis hijau dari Brazil (EPP-AF®) pada konsentrasi 3,6% menunjukkan aktivitas penyembuhan luka yang lebih efektif dibandingkan konsentrasi 2,4% dan 1,2% (Lunardhi *et al*, 2019; Iswanto *et al*, 2016).