

BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Indonesia sebagai negara kepulauan dengan jumlah 17.504 pulau dan panjang garis pantai mencapai 81.000 km memiliki potensi sangat besar untuk pengembangan komoditas rumput laut yang saat ini menjadi salah satu komoditi dengan nilai ekonomi tinggi dan dimanfaatkan dalam berbagai produk inovasi. Luas indikatif lahan yang dapat dimanfaatkan untuk budidaya komoditas rumput laut Indonesia mencapai 769.452 ha yang membentang dari Sabang sampai Merauke. Berdasarkan data Kementerian Kelautan dan Perikanan (KKP) RI tahun 2008, apabila seluruh lahan dimanfaatkan, maka akan diperoleh kurang lebih 32 juta ton rumput laut kering per tahun. Beberapa jenis rumput laut Indonesia yang sudah sejak dulu diperdagangkan antara lain *Hypena sp.* (Putriyana, et al., 2018), *Gracilaria sp.*, *Kappaphycus sp.*, *Eucheuma sp.* (Basyuni, et al., 2024), *Gelidium sp.*, dan *Sargassum sp.* (Puspita, et al., 2020).

Sargassum sp merupakan spesies alga cokelat yang melimpah di perairan Indonesia, terutama pada daerah yang berdekatan langsung dengan Samudera Pasifik dan Samudera Hindia, seperti Lombok dan Sumba di Nusa Tenggara Barat, Jawa bagian selatan, dan kepulauan Spermonde. Saat ini telah terdeteksi sebanyak 79 spesies dan varian *Sargassum sp* di perairan Indonesia (Puspita, et al., 2020). Spesies-spesies *Sargassum sp* yang dikenal di Indonesia antara lain: *Sargassum duplicatum*, *Sargassum histrix*, *Sargassum echinocarpum*, *Sargassum gracilimun*, *Sargassum obtusifolium*, *Sargassum binderi*, *Sargassum polycystum*, *Sargassum crassifolium*, *Sargassum microphyllum*, *Sargassum aquofilum*, *Sargassum vulgare*, dan *Sargassum polyceratium* (Pakidil, et al., 2016), dengan spesies yang paling melimpah yaitu *Sargassum aquifolium*, *Sargassum ilicifolium*, dan *Sargassum polycystum* (Puspita, et al., 2020).

Sargassum sp telah banyak dimanfaatkan sebagai bahan baku dalam bidang industri makanan, farmasi, kosmetika, pakan, pupuk, tekstil, kertas, dan lainnya. Selain itu, *Sargassum sp* telah dimanfaatkan sebagai antikolesterol, antibakteri, antitumor, antikanker, antivirus (Pakidil, et al., 2016), dan berpotensi sebagai antioksidan (Puspita, et al 2020). *Sargassum sp* yang termasuk dalam spesies alga cokelat memiliki famili molekul yang paling sering diteliti, yaitu polisakarida, protein, dan florotanin, terutama yang berkaitan dengan sifat biokimianya. *Sargassum sp* mengandung bahan alginat dan iodin, juga berupa steroid, alkaloid, fenol, serta triterpenoid. Sementara senyawa liproduksi oleh *Sargassum sp* antara lain florotanin, steroid, dan sterol (Pakidil, et al., 2016).



Lesi ini memiliki tantangan diagnostik yang unik karena gambaran klinis dan histologis yang serupa meskipun penyebabnya berbeda (Fitzpatrick, et al., 2019). Ulser ditandai dengan adanya kerusakan atau kehilangan integritas epitel rongga mulut hingga jaringan ikat di bawahnya yang secara klinis akan tampak berbentuk kawah (*crateriform*) (Zeng, et al., 2022). Ulser cenderung berbentuk oval karena disintegrasi jaringan epitel terhadap lamina propria, bagian tepinya kadang tampak eritema karena pembuluh darah yang mengalami dilatasi. Dasar ulser dilapisi oleh selaput fibromembran berwarna kekuningan yang pada saat proses penyembuhan tidak lagi terasa sakit. Meskipun lesi ini akan sembuh dalam beberapa hari hingga beberapa minggu, keadaan ini dapat disertai malaise, menghambat asupan nutrisi, dan akhirnya mempengaruhi kualitas hidup (Lehman, et al., 2016). Sehingga pasien tetap mencari terapi untuk menyembuhkan ulsernya (Fourie, et al., 2016).

Lesi ulserasi mempengaruhi sekitar 25% pasien dewasa muda dengan proporsi yang lebih tinggi pada anak-anak. Individu yang mengalami lesi ini umumnya berusia antara 10-30 tahun dan cenderung akan terjadi lebih sering selama masa hidupnya. Frekuensi dan kearahannya rekurensi umumnya akan menurun seiring berjalannya usia. Selain itu, jenis kelamin dapat mempengaruhi insidensi lesi ulserasi, dengan prevalensi sedikit lebih tinggi pada wanita dibandingkan pria (Pan, et al., 2024). Prevalensi yang lebih tinggi terjadi di negara berkembang terutama pada populasi dengan status sosio-ekonomi yang rendah karena berkaitan dengan kebersihan rongga mulut yang buruk, faktor psikologis, dan kurangnya asupan nutrisi (Gasmi Benahmed, et al., 2021). Prevalensi lesi ini diperkirakan sebanyak 40% pada anak-anak di Amerika Serikat dan 25,2% di Iran (Patil, et al., 2014). Sementara pada penelitian yang dilakukan di India, Irak, Cina, dan Libya diperoleh nilai prevalensi masing-masing sebesar 21,7%; 28,2%; 29,4%; 30%; dan 38,6% (Okoh, et al., 2019). Di Indonesia, prevalensi lesi ini sekitar 12% (Novrinda, et al., 2023).

Terapi ulser rongga mulut umumnya bersifat simptomatis, misalnya memanfaatkan kortikosteroid untuk menekan respon inflamasi, analgesik untuk mengurangi nyeri, atau antiseptik untuk mencegah superinfeksi bakteri (Dong, et al., 2025). Kortikosteroid dengan sifat anti-inflamasi dan immunosupresif saat ini merupakan agen terapi ideal untuk lesi ulserasi terutama yang berkaitan dengan sistem imun (Fourie, et al., 2016). Namun, efek kortikosteroid terhadap kultur fibroblas kulit secara *in vivo* dapat menghambat proliferasi dan mitosis sel, menurunkan sintesis glikosaminoglikan, serta memiliki efek penghambat terhadap sintesis protein dan kolagen secara umum. Terhambatnya fibroblas bermigrasi ke lokasi lesi, sehingga penggunaan kortikosteroid dapat mengganggu proses perbaikan jaringan (Hein, et al., 1988).



samping dari penggunaan kortikosteroid, akhir-akhir ini telah diupayakan penggunaan berbagai jenis bahan alam yang memiliki zat serupa steroid yang dikenal dengan

nama tumbuhan steroid dengan struktur kimia yang serupa dengan steroid sintetis (Tiwari, et al., 2020). Sejumlah bahan alam maritim telah dibuat isolatnya dan dimurnikan, menghasilkan sejumlah senyawa bioaktif dengan aktivitas anti-inflamasi, meskipun hanya sebagian kecil yang telah disetujui untuk uji klinis dan tersedia di pasaran (Li, et al., 2021). Sehingga diperlukan pengembangan terapi baru yang tidak hanya bersifat simptomatis, namun juga memiliki efek bioaktif dan regeneratif melalui penggunaan biomaterial inovatif seperti alginat. Penelitian ini dirancang untuk menganalisis potensi natrium alginat yang diekstrak dari *Sargassum sp* sebagai gel sekaligus mampu menjadi alternatif untuk proses regenerasi jaringan melalui percepatan aktivasi fibroblas maupun perawatan lesi ulserasi di masa yang akan datang.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka rumusan masalah dalam penelitian ini, yaitu:

1. Bagaimana karakteristik senyawa aktif alginat dari *Sargassum sp* yang efektif terhadap penyembuhan lesi ulserasi melalui peningkatan aktivasi fibroblas?
2. Apakah gel alginat dari *Sargassum sp* dapat mempercepat aktivasi fibroblas pada penyembuhan lesi ulserasi?
3. Apakah gel alginat dari *Sargassum sp* dapat mempercepat proses penyembuhan lesi ulserasi secara klinis?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui efektivitas gel alginat dari *Sargassum sp* terhadap penyembuhan lesi ulserasi pada mukosa oral.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengidentifikasi karakteristik senyawa aktif alginat dari *Sargassum sp*. yang efektif terhadap penyembuhan lesi ulserasi melalui peningkatan aktivasi fibroblas.
2. Menilai potensi gel alginat dari *Sargassum sp* dalam penyembuhan lesi ulserasi mukosa oral berdasarkan respon penyembuhan secara klinis.
3. Menilai potensi gel alginat dari *Sargassum sp* sebagai bahan terapi inovatif dalam penyembuhan lesi ulserasi mukosa oral secara histologi melalui peningkatan aktivasi fibroblas.



1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Penelitian ini dapat memberikan kontribusi ilmiah mengenai potensi alginat yang diekstrak dari *Sargassum sp* sebagai agen biomaterial alami dalam bidang kedokteran gigi, khususnya penyakit mulut.

1.4.2. Manfaat Praktis

Penelitian ini memberikan alternatif terapi topikal berbahan alam yang lebih aman dibandingkan kortikosteroid (misalnya, Triamcinolone acetonide) dalam menangani lesi ulserasi mukosa oral.

1.4.3. Manfaat Bidang Ilmu

- Penelitian ini memperkuat bukti peran fibroblas dalam fase penyembuhan ulserasi mukosa oral, sekaligus memperkenalkan terapi alternatif alami yang potensial dalam penyembuhan lesi mukosa oral.
- Penelitian ini diharapkan dapat menambah ilmu pengetahuan di bidang kedokteran gigi, di bidang Ilmu Penyakit Mulut.
- Penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar pengembangan ilmu pengetahuan untuk penelitian lebih lanjut.

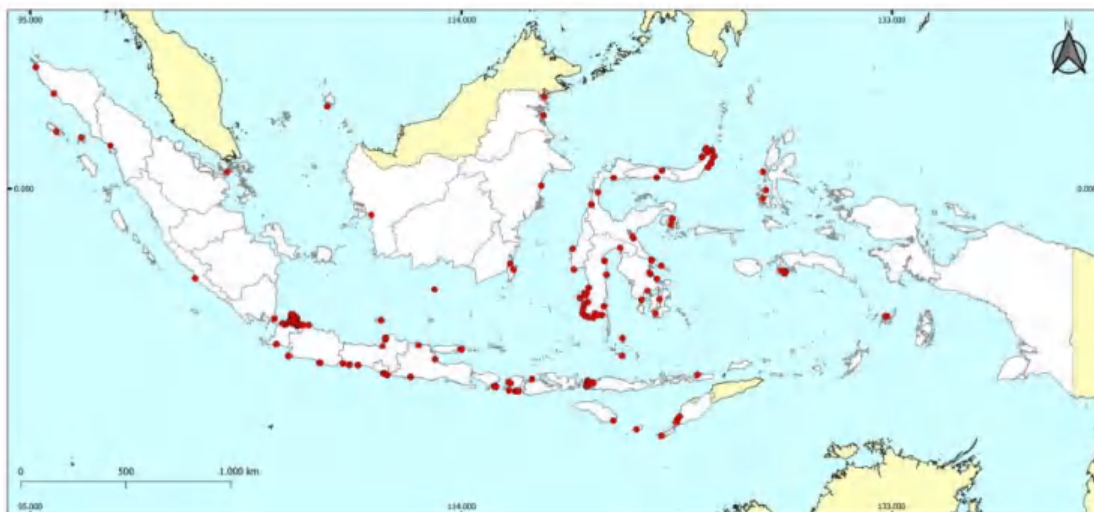


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. *Sargassum* sp.

Organisme penghasil bahan alam laut terbagi atas tiga kelas biologis utama: (1) mikroorganisme laut, (2) alga laut, dan (3) invertebrata laut. Alga laut sendiri terbagi menjadi dua kategori utama: (1) makroalga yang meliputi alga hijau, alga cokelat, serta alga merah, dan (2) mikroalga (Avhad, et al., 2023). Indonesia memiliki keragaman alga yang sangat melimpah, setidaknya sebanyak 325 spesies telah teridentifikasi yang terdiri atas 103 alga hijau, 55 alga cokelat, dan 167 alga merah. Distribusi dan keberlimpahan alga ini dipengaruhi oleh faktor lingkungan, meliputi nutrisi, budi daya, kompetisi, toleransi fisik, intensitas cahaya, dan derajat sirkulasi air. Spesies alga banyak ditemukan pada hutan mangrove dan batu karang di pulau Sumatera, Jawa, Kalimantan, dan Sulawesi (Gambar 1) (Basyuni, et al., 2024).



Gambar 1. Persebaran daerah penelitian alga di Indonesia

Sumber: Basyuni M, et al. 2024. *Heliyon*. 10:e31073. DOI:10.1016/j.heliyon.2024.e31073

Di perairan Indonesia terdapat sekitar 28 spesies alga cokelat yang berasal dari 6 genus: (1) *Dyctyota* 5 spesies, (2) *Padine* 4 spesies, (3) *Homophysa* 1 spesies, (4) *Sargassum* 14 spesies, (5) *Turbinaria* 4 spesies, dan (6) *Hydroclathrus* 1 spesies (Ranggang, et al., 2022).²⁶ Spesies *Sargassum* yang berasal dari Indonesia merupakan s alga cokelat yang mampu menghasilkan senyawa fenolik dan kandungan ginat yang cukup banyak (Pakidil, et al., 2016). Sehingga spesies ini i potensi farmakologis berupa aktivitas antioksidan yang tinggi (Puspita, et sfiikasi alga cokelat genus *Sargassum*, yaitu sebagai berikut: divisi



Thallophyta, filum Ocrophyta, kelas Phaeophyceae, ordo Fucales, dan famili Sargassaceae (Gambar 2) (Pakidil, et al., 2016).



Gambar 2. Persebaran *Sargassum* di Perairan Indonesia.

Sumber: Puspita M, et al. 2020. Indonesian Sargassum species bioprospecting: potential applications of bioactive compounds and challenge for sustainable development. In: Bourgoignon N (eds). Advances in Botanical Research. Elsevier Ltd. DOI:10.1016/bs.abr.2019.12.002

Alga cokelat sebagian besar berhabitat di zona intertidal, subtidal, hingga daerah tubir dengan ombak besar dan deras disertai lingkungan yang berlumpur, berpasir, atau berbatu (Puspita, et al., 2020). *Sargassum sp* hidup di perairan tropis dan umumnya melekat pada substrat perairan, terutama karang. Habitat *Sargassum sp* paling banyak terdapat pada terumbu karang. Di Indonesia, *Sargassum* dapat ditemukan di perairan laut Pulau Lombok, Sumbawa, Bali, Karimun Jawa, Madura, Ambon, Kalimantan, dan Sulawesi (Tabel 1). Karakteristik morfologis *Sargassum* berupa (a) talus silindris atau pipih; (b) percabangan rimbun menyerupai tumbuhan di darat; (c) daun berbentuk lebar, lonjong, atau seperti pedang; (d) memiliki gelembung udara (*bladder*); (e) panjangnya dapat mencapai 7 meter; (f) waran talus umumnya berwarna cokelat. Pada tiap percabangan, terdapat gelembung udara berbentuk bulat (*bladder*) yang berfungsi agar *Sargassum* dapat mengambang di permukaan air (Gambar 3) (Cokrowati, et al., 2024).²⁷



Tabel 1. Letak potensial *Sargassum sp* di Indonesia

Letak	Spesies
Selat Bonerita Buton, Sulawesi Tenggara	<i>Sargassum</i>
Tuntung Timur, Mongondow, Sulawesi Utara	<i>Sargassum</i>
Takalar, Sulawesi Selatan	<i>Sargassum</i>
Tabulo Selatan, Kab. Boalemo, Gorontalo	<i>Sargassum polycystum</i>
Pulau Barrang Lompo, Sulawesi Selatan	<i>Sargassum</i>

Sumber: Cokrowati N, et al. 2024. *International Journal of Design & Nature and Ecodynamics*. 19(6):2049-2062. DOI:10.18280/ijdne.190621

**Gambar 3.** Tanaman alga coklat

Sumber: Pakidil CS, et al. 2016. *Octopus J*. 2(5):551-562. DOI:10.26618/octopus.v5i2.720

Sargassum sp tumbuh sepanjang musim dan reproduksinya dapat menghasilkan keturunan dalam jumlah besar. Sehingga *Sargassum sp* dapat dengan mudah ditemukan. Fungsi ekologis *Sargassum sp* berupa penghasil oksigen, makanan ikan, serta tempat ikan untuk berkembang biak dan tempat berlindung benih ikan. Selain itu, *Sargassum sp* menjadi habitat dan tempat berlindung bagi gastropoda, vertebrata, dan ikan herbivora. Dalam rantai makanan, *Sargassum sp* berada pada tingkat pertama. Secara umum, *Sargassum* mengandung karbohidrat (59,51%), lemak (8,41%), Ca (3,34%), Fe (0,12%), P (0,18%), air (12,79%), abu (12,79%), dan N (7,22%). *Sargassum sp* juga berpotensi sebagai sumber imunostimulan dalam meningkatkan resistensi organisme akuatik terhadap penyakit. Ekstrak *Sargassum sp* terlihat dapat meningkatkan sistem imun, pertumbuhan, dan pertahanan organisme akuatik dalam melawan penyakit (Cokrowati, et al., 2024).

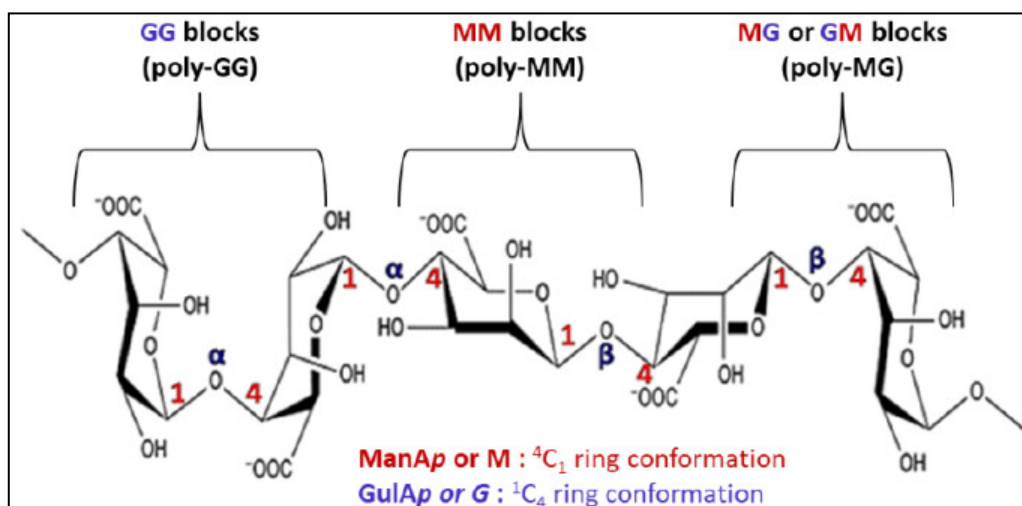
Selama beberapa tahun terakhir, alga coklat telah menjadi subjek dari beberapa penelitian. Beberapa alga coklat juga telah diperkenalkan dan digunakan dalam industri makanan, kosmetik, dan farmasetika. Kelompok molekul yang paling sering diamati, yaitu polisakarida, protein, dan flavonoid, terutama yang berkaitan dengan sifat aktifnya secara biologis. Polisakarida di dalam alga yang cukup tinggi berfungsi sebagai penyimpan energi, tempat penyimpanan/cadangan makanan (Puspita, et al., 2020). Polisakarida yang diekstraksi dari alga coklat terdiri atas alginat, fucoidan, dan laminarin. Polisakarida alginat paling banyak digunakan untuk aktivitas biologisnya, sementara



alginat banyak diaplikasikan di industri makanan dan medis sebagai zat penebal, stabilisasi, dan bahan tambahan farmasi (Abka-khajouei, et al., 2022). Polisakarida ini memberikan kekuatan dan fleksibilitas serta menjaga keseimbangan ionik dan mencegah terjadinya pengeringan (Puspita, et al., 2020).

2.2. Alginat

Alginat merupakan heteropolisakarida hidrofilik anionik dengan jumlah melimpah sebagai komponen pada alga cokelat (Phaeophyceae) dan sebagai polisakarida kapsular beberapa bakteri tanah. Alginat ditemukan dalam matriks dinding sel alga cokelat serta terdiri atas monomer asam β -D-manuronat (M) dan asam α -L-guluronat (G) yang bergabung melalui *1,4 linkages* (Gambar 4). Keduanya berada dalam konformasi piranosa, tersusun dalam blok homogen (MM atau GG) dan blok heterogen (MG atau GM), menghasilkan keragaman struktur, berat molekul, dan sifat fisikokimia yang tinggi. Sifat fisik dan kimia alginat bergantung pada bagaimana letak tiap monomer di dalam rantai dan berat molekulnya. Jumlah, komposisi, dan rasio M/G alginat cukup bervariasi tidak hanya berdasarkan spesies tanaman dan usia alga, namun juga sumber alginat alami, lokasi tanaman, lokasi geografis, dan musim. Faktor-faktor ini mempengaruhi sifat fungsional alginat, kelarutan, reaksi terhadap ion logam, viskositas, dan sifat pembentuk gel (Puspita, et al., 2020).



Gambar 4. Struktur kimia alginat.

Sumber: Abka-khajouei R, et al. 2022. *Mar Drugs*. 20(364). DOI:10.3390/md20060364



inat dapat dirangkum ke dalam lima tahap. Pertama, alga cokelat yang dan dihancurkan diekstraksi menggunakan asam mineral (misalnya, HCl ilkan asam alginat yang tidak dapat larut dan mudah terpisah dari glikan nya seperti fucoidan sulfat dan laminaran melalui proses filtrasi atau

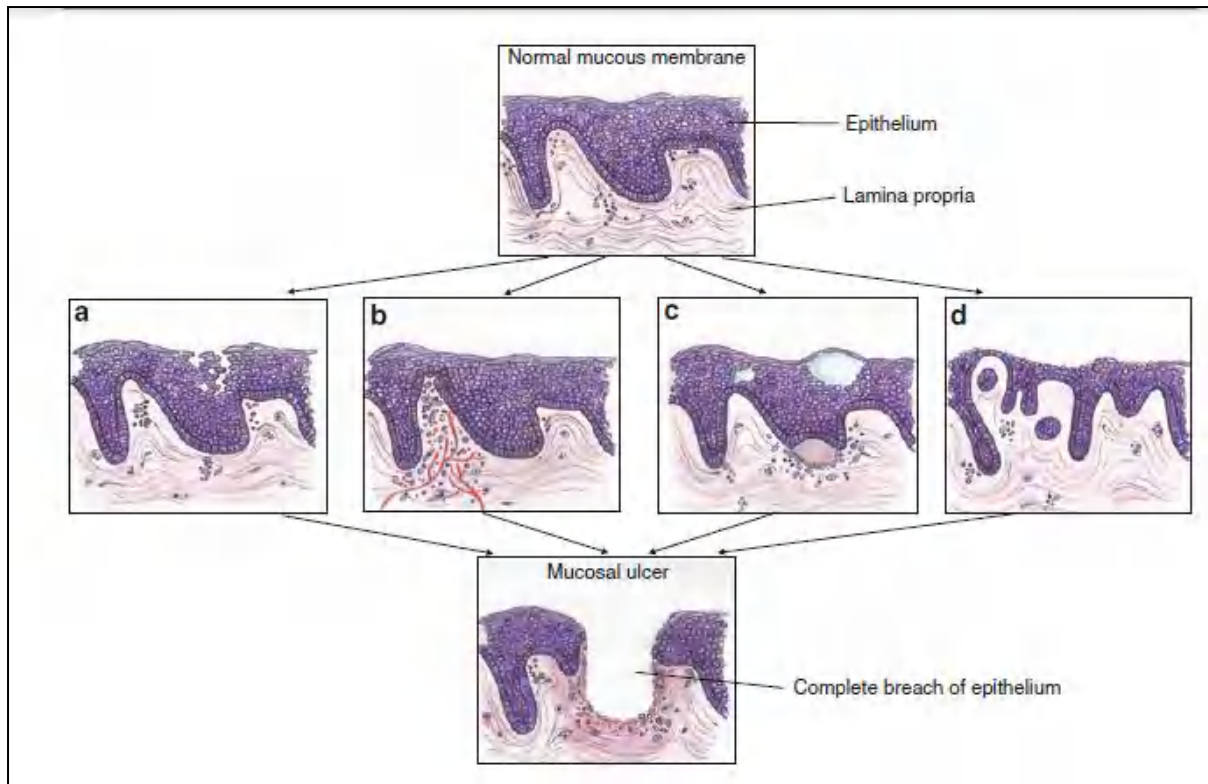
sentrifugasi. Residu yang tidak dapat larut kemudian diberi perlakuan menggunakan larutan alkalin (natrium karbonat, natrium hidroksida, atau aluminium hidroksida, di atas pH 6,0) untuk mengubah asam alginat yang tidak mudah larut menjadi natrium alginat. Setelah tahap separasi lainnya, larutan natrium alginat dipresipitasi menggunakan kalsium klorida atau alkohol dingin. Alginat kemudian dimurnikan menggunakan teknik seperti asidifikasi, penambahan ion Ca^{2+} (pembentukan kalsium alginat) atau penambahan etanol (stabilisasi dielektrik) (Abka-khajouei, et al., 2022).

Secara komersial, alginat tersedia dalam bentuk garam natrium, kalium, atau amonia, namun alginat yang diekstraksi dari alga biasanya berupa natrium alginat. Dalam industri bioteknologi, senyawa ini digunakan sebagai bahan penebal, bahan pembuat gel, juga bahan stabilisasi koloid. Alginat juga memiliki kapasitas yang unik untuk digunakan sebagai matriksi untuk menyimpan atau membawa beragam molekul atau partikel. Natrium alginat sekarang ini digunakan secara meluas di industri medis, kosmetik, tekstil, farmasi, dan makanan karena sifat rheologisnya (Abka-khajouei, et al., 2022).

2.3. Lesi Ulserasi

Lesi ulserasi merupakan lesi rongga mulut yang paling sering terjadi (Okoh, et al., 2019). Lesi ini merujuk pada kerusakan mukosa oral baik pada epitel, jaringan ikat di bawah epitel, atau keduanya sehingga lesi akan tampak seperti kawah (Gambar 5) (Mortazavi, et al., 2016). Ulserasi pada rongga mulut cukup rumit dan beragam. Beberapa kasus dapat berkaitan dengan faktor mekanis (trauma, gigitiruan, tepi mahkota atau sisa akar yang tajam), faktor fisik (*thermal burn*), atau faktor kimia (asam atau alkali kuat). Namun, sebagian besar ulser rongga mulut terjadi karena kombinasi faktor lokal dan sistemik seperti infeksi virus, keganasan, penyakit kulit, alergi, tumor, atau kelainan autoimun. Berbagai jenis ulser rongga mulut secara klinis mungkin terlihat sangat mirip (Dong, et al., 2025). Ciri-ciri yang dapat membantu mengidentifikasi penyebab ulser biasanya berkaitan dengan tanda dan gejala, adanya lesi pada kulit dan/atau mukosa lainnya, seperti adanya bulla atau vesikel (Handa, et al., 2021).



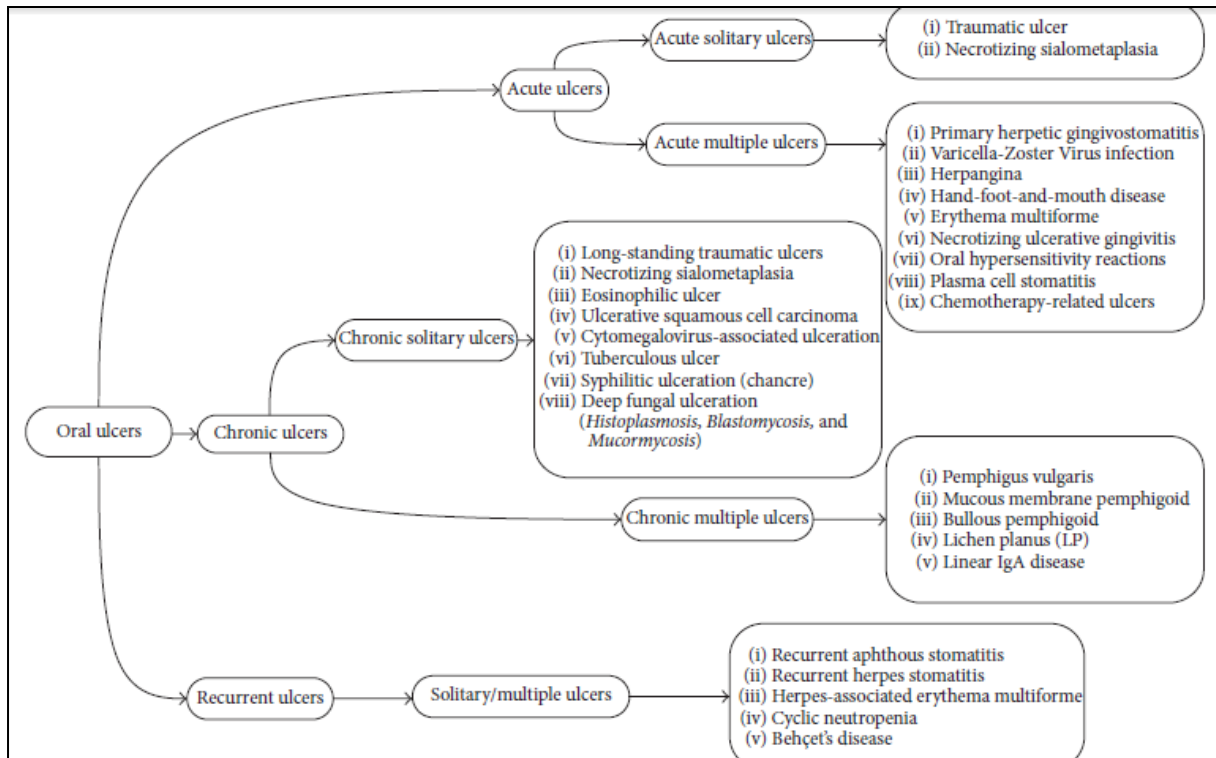


Gambar 5. Mekanisme pembentukan ulser pada mukosa oral. Ulser akibat (a) trauma eksternal (mekanis, termal, kimiawi, radian), (b) proses inflamasi yang menyebabkan atropi batas mukosa, (c) ruptur pada vesikel atau bulla, dan (d) gangguan proliferasi dan diferensiasi epitel, yang menyebabkan kelainan arsitektural mukosa

Sumber: Lodi G, et al. 2019. In: C. S. Farah et al. (eds.), *Contemporary Oral Medicine*, Springer Nature Switzerland AG 2019. DOI:10.1007/978-3-319-72303-7_12

Lesi ulserasi dapat diklasifikasikan menjadi dua kelompok utama: lesi akut dengan onset yang terjadi secara tiba-tiba dan durasi yang singkat serta kronis dengan onset yang lambat, perkembangannya semakin memburuk, dan telah terjadi selama dua minggu atau lebih (Muñoz-Corcuera, et al., 2009). Ulserasi yang berulang atau rekuren memiliki riwayat episode dengan proses penyembuhan intermiten. Berdasarkan jumlahnya, lesi ulserasi dapat dibedakan menjadi lesi soliter untuk lesi tunggal dan lesi multipel jika lesi muncul dalam jumlah yang banyak (Lehman, et al., 2016). Algoritma mengenai lesi ulserasi dapat membantu dalam mengevaluasi penyebab lesi; petunjuk yang berguna meliputi durasi lesi, pola rekurensi, gambaran klinis, letak mukosa, serta ada atau tidaknya gejala sistemik (Gambar 6) (Bruce, et al., 2015).






Gambar 6. Algoritma lesi ulserasi pada rongga mulut

Sumber: Mortazavi M, et al. 2016. *International Journal of Dentistry*. DOI:10.1155/2016/7278925

Recurrent aphthous ulcer/recurrent aphthous stomatitis (RAU/RAS) merupakan lesi ulserasi yang paling sering dijumpai di praktik klinis. Selain itu, lesi ulserasi lainnya dapat berupa *Behçet's disease*, ulser traumatik, karsinoma sel skuamosa, dan ulser tuberkulosis (Mazzinelli, et al., 2023). Gambaran morfologis beberapa ulser bermanifestasi dalam bentuk yang khas. Namun, ada juga beberapa jenis ulser tidak memiliki gambaran klinis yang khas (Tabel 2) (Mortazavi, et al., 2016).

Tabel 2. Jenis ulser rongga mulut

Diagnosis	Gambaran Klinis
Lesi Akut	
Ulser traumatik	Ulser tampak dalam episode yang singkat dan terasa nyeri. Bagian tengah lesi berwarna putih atau kekuningan dengan halo eritema.
<i>Recurrent aphthous stomatitis</i>	Ulser soliter atau multipel rekuren dan terasa nyeri. Berbatas tegas, bentuk bulat atau oral tertutup pseudomembran berwarna putih ata keabuan, dikelilingi halo eritema
<i>Behçet's disease</i>	Ulser oral (aphthae) dan genital rekuren, lesi kulit dan okular, disertai gejala muskuloskeletal, kardiovaskular, gastrointestinal, dan neurologi
Infeksi virus	Vesikel yang ruptur, menyebabkan ulser yang nyeri ditutupi membran berwarna kekuningan
	Sifilis primer: ulser yang dalam, tidak sakit disertai tepi yang meninggi dan indurasi (<i>chancre</i>). Sifilis sekunder: ulser dan patch pada mukosa
	Ulser dalam dan meluas disertai tepi indurasi pada palatum durum atau palatum molle
	Gambaran berkisar dari eritema hingga ulserasi pada mukosa rongga mulut

Lanj. Tabel 2

<i>Erythema multiforme</i>	Eritema, vesikel, dan ulser pada mukosa rongga mulut. Hampir seluruh kasus melibatkan bibir, meninggalkan keropeng. Ciri khas lesi target pada kulit
Lesi terkait kelainan darah	Ulser serupa dengan <i>recurrent aphthous stomatitis</i>
Lesi Kronis	
<i>Drug-induced ulcers</i>	Ulser soliter, terisolasi, terletak pada lateral lidah, dikelilingi halo eritema dan resisten terhadap perawatan standar
Lichen planus erosif	Daerah atropi, erosi, atau ulser yang sangat nyeri, biasanya resisten terhadap perawatan konvensional
Pemphigus vulgaris	Bulla tampak pada rongga mulut (regio posterior), menyebabkan ulser terasa nyeri dengan fundus nekrotik dan halo eritema
<i>Mucous membrane pemphigoid</i>	Waktu mula spontan bulla yang ruptur, menyebabkan daerah ulserasi yang sangat nyeri (biasanya pada palatum dan gingiva)
<i>Lupus erythematosus</i>	Eritema dan ulser, tanpa indurasi disertai <i>striae</i> berwarna putih dan mudah berdarah
<i>Reiter's syndrome</i>	Arthritis, urethritis, konjungtivitis, dan ulser rongga mulut serupa dengan <i>recurrent aphthous stomatitis</i>
Tuberkulosis	Tuberkulosis primer: ulser dalam, ireguler, persisten dan terasa nyeri pada lidah, disertai tepi menggulung dan jaringan granulasi pada fundus. Tuberkulosis sekunder: ulser kronis, terasa nyeri, berindurasi
Mycosis	Mycosis menyebabkan ulser kronis pada mukosa rongga mulut, terutama pada pasien imunokompromis
Infeksi bakteri dan parasit lainnya	<i>Klebsiella</i> dan <i>Leishmania spp</i> menyebabkan ulser kronis pada pasien terinfeksi HIV
Ulser eosinofilik	Ulser berukuran besar, umumnya pada lidah, disertai tepi yang meninggi dan indurasi, fundus berwarna putih kekuningan yang mungkin menyerupai lesi maligna. Terjadi dalam hitungan minggu atau bulan
Karsinoma sel skuamosa	Ulser tampak eksofitik, endofitik, atau keduanya. Lesi metastasis tampak sebagai ulser pada rongga mulut

Sumber: Muñoz-Corcuera M, et al. 2009. *Clinical and Experimental Dermatology*. 34(3):289-294.

DOI:10.1111/j.1365-2230.2009.03220.x;

Muñoz-Corcuera M, et al. 2009. *Clinical and Experimental Dermatology*. 34(4):456-461.

DOI:10.1111/j.1365-2230.2009.03219.x

Tahapan perkembangan lesi, terbagi atas empat tahap, yaitu pra-monitori pra-ulserasi, ulserasi, dan penyembuhan (Barrons, 2001; Tarakji, et al., 2015):

- **Tahap pra-monitori:** berlangsung pada 24 jam pertama, pasien merasakan sensasi terbakar dan kebas pada daerah terjadinya lesi. Sel mononuklear berinfiltrasi ke dalam epitel dan mulai terjadi edema.
- **Tahap pra-ulserasi:** berlangsung pada 18 jam pertama hingga 72 jam (3 hari) sensasi rasa nyeri beragam, namun biasanya agak parah. Secara klinis akan tampak seperti makula atau papula eritema disertai halo eritema yang sedikit mengalami indurasi.
- **Tahap ulserasi:** terjadi sejak hari pertama hingga hari ke-16. Secara klinis makula atau mengalami erosi pada tahap kedua, membesar dan berulserasi dengan tegas. Rasa nyeri berkurang, menyisakan rasa tidak nyaman yang secara bersamaan dengan gambaran klinis *fibrinomembranous slough*. Neutrofil, sel plasma berinfiltrasi ke dalam dasar lesi.



- **Tahap penyembuhan:** terjadi selama 4-35 hari (umumnya < 21 hari), dengan proses penyembuhan tanpa meninggalkan daerah parut selama 10-21 hari. Ulser akan terlapisi dengan epitel dan terjadi proses penyembuhan lesi, rasa nyeri sudah jauh berkurang.

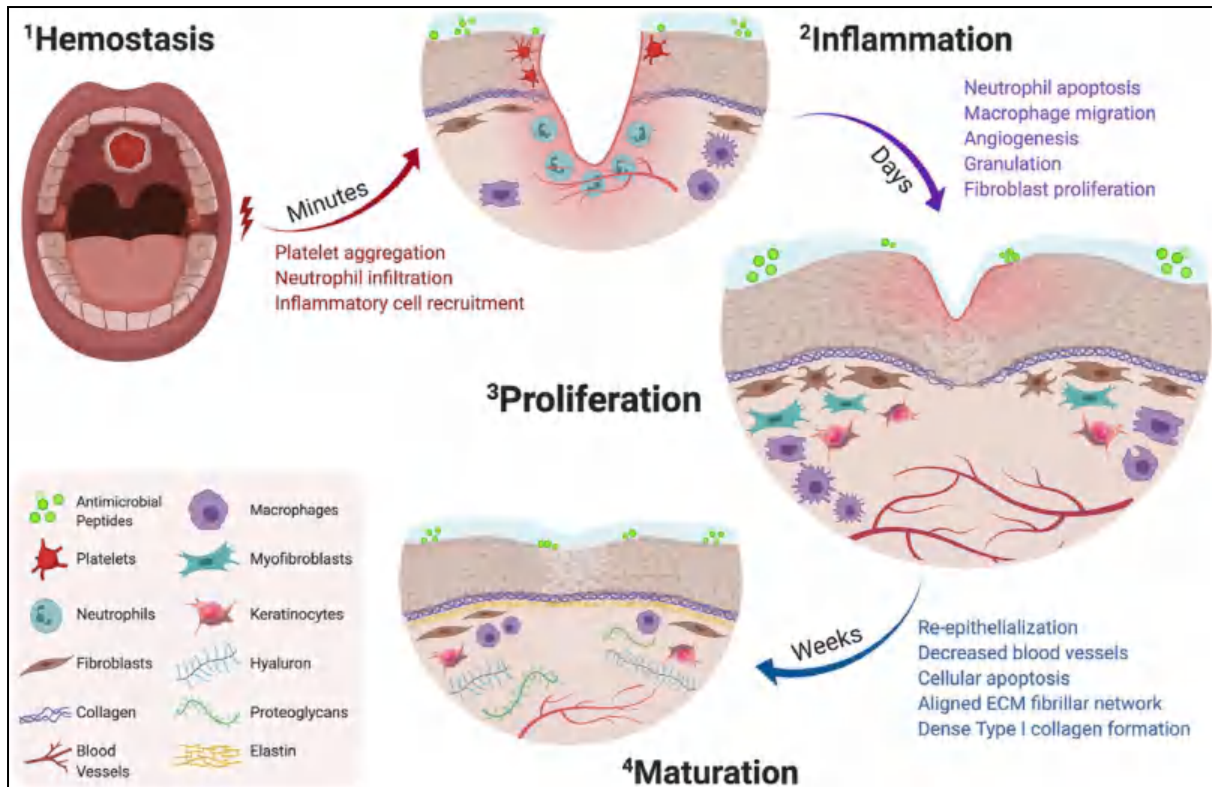
Lesi ulserasi menunjukkan dinamika seluler yang kompleks. Neutrofil banyak ditemukan pada fase ulserasi, menunjukkan pentingnya peranan neutrofil dalam proses patogenesis dan/atau penyembuhan lesi. Makrofag yang mungkin berperan pada tiap tahap inflamasi, secara histopatologis terlihat memiliki fagolisosom yang berisi debris granulosit neutrofilik. Sel mast yang menghasilkan sejumlah mediator inflamasi, menunjukkan peningkatan jumlah pada beberapa jenis lesi ulser. Limfosit T terutama sel T γ/δ meningkat secara lokal, menghasilkan sitokin pro-inflamasi (IL-2, IFN- γ TNF- α) dalam jumlah tinggi dan menurunkan sitokin anti-inflamasi (IL-10) (Khan, et al., 2006; Rivera, et al., 2019).

Pada daerah ulser, eksudat jaringan superfisial terdiri atas gumpalan fibrin dan sejumlah sel darah merah yang membentuk fokus-fokus perdarahan. Sejumlah limfosit intraepitel dan neutrofil berinfiltrasi ke dalam epitel, sedangkan pada daerah perifer lebih banyak mengandung sel mononuklear. Daerah lateral ulser yang didefinisikan sebagai daerah berlapis epitel, terdapat infiltrasi leukositik dengan dominasi limfosit pada daerah non-ulser. Jumlah monosit/makrofag juga cukup melimpah pada jaringan di sekitar ulser. Sel mast mengalami peningkatan kepadatan pada lamina propria. Sejumlah kecil sel plasma dan eosinofil juga dapat terlihat, terutama pada lesi-lesi kronis. Dilatasi pembuluh darah dan fokus infiltrat sel mononuklear perivaskular merupakan gambaran khas yang mencerminkan respon inflamasi aktif (Khan, et al., 2006).

2.4. Proses Penyembuhan Lesi

Proses penyembuhan lesi merupakan proses biologis kompleks yang terjadi melalui beberapa tahapan yang berbeda namun saling berkelanjutan, meliputi hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan maturasi (Gambar 7). Tiap tahapan bergantung pada keseimbangan molekuler, melibatkan serangkaian kejadian yang saling berhubungan, meliputi kemotaksis, mitosis, sintesis neovaskular dari matriks ekstraseluler baru, dan pembentukan jaringan luka (Porter, et al., 2017; Toma, et al., 2021; Velnar, et al., 2009; Lee, et al., 1999). Sel epitel mulai bermigrasi dan berproliferasi 24 jam pasca-trauma kemudian mencapai re-epitelialisasi sempurna pada hari kedua hingga hari ketiga. Inflamasi juga akan memuncak pada hari kedua hingga hari ketiga dan mereda pada hari keenam. Sementara inflamasi dimulai lebih awal sejak hari kedua hingga hari ketujuh diikuti dengan resolusi (Pereira, et al., 2021).





Gambar 7. Linimasa penyembuhan lesi dan remodeling mukosa oral. Setelah terjadi cedera, kaskade hemostatik terjadi untuk mencegah terjadinya perdarahan berlebih pada daerah lesi (2-1). Sehari setelah cedera, inflamasi memuncak melalui debridemen neutrofil dan makrofag yang mensekresi sitokin inflamasi (2-2). Dalam waktu satu minggu, fase proliferasi menyebabkan migrasi fibroblas, meningkatkan jaringan vaskular melalui angiogenesis dan meningkatkan migrasi makrofag (2-3). Setelah migrasi fibroblas, jaringan di sekitar lesi mulai mengalami re-epitelialisasi dan maturasi melalui jalinan jaringan fibrilar dan kolagen padat (2-4).

(Sumber: Pan Z, et al. 2024. *Front Bioeng Biotechnol.* 12:1335377.

DOI:10.3389/fbioe.2024.1335377)

2.4.1. Hemostasis

Setelah terjadi trauma pada endotel pembuluh darah, dalam hitungan detik, sistem imun teraktivasi sebagai akibat dari rusaknya endotel pembuluh darah. Matriks ekstraseluler (ECM) subendotel yang terbuka seperti kolagen mengaktifkan platelet yang bersirkulasi, yang mengawali kaskade hemostatik dan vasokonstriksi lokal. Pembuluh darah akan menyempit untuk menghentikan aliran darah, platelet teraktivasi dan beragregasi untuk menutup dinding pembuluh darah yang mengalami ruptur.



terbentuk untuk menjaga platelet dan sel darah tetap berada di daerah lesi tikan hemostasis sebagai bagian dari kaskade hemostatik dan berperan tur matriks dasar, memudahkan invasi serta menarik sel inflamasi dan innya. Secara bersamaan, platelet terjebak di dalam bekuan yang secara s melepaskan produk bioaktif, meliputi mediator vasoaktif, protease,

sitokin, dan faktor pertumbuhan. Kemudian, bekuan fibro-fibronektin berperan sebagai rangka ECM untuk sementara, memudahkan migrasi sel epitel dan fibroblas menuju daerah lesi, sembari berperan sebagai *reservoir* untuk faktor pertumbuhan yang penting (Talbot, et al., 2022).

2.4.2. Inflamasi

Intensitas inflamasi mencapai puncaknya dalam waktu 24-48 jam setelah terjadi trauma dan menetap selama beberapa hari hingga minggu. Pada tahap awal inflamasi, terdapat sejumlah kecil sitokin, pembuluh darah berkurang, dan terbentuknya fibroblas lokal pada dasar lesi. Bersamaan dengan tahap hemostasis, sitokin inflamasi yang teraktivasi menarik sel imun menuju daerah trauma. Sitokin ini meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, mengakibatkan munculnya gejala inflamasi yang khas seperti kemerahan, bengkak, rasa panas, dan sakit. Neutrofil merupakan sel imun awal yang muncul mensekresikan sejumlah protease, termasuk matriks metalloproteinase yang membantu membersihkan mikroorganisme dari daerah lesi dan merusak komponen ECM. Neutrofil mengawali kaskade sekresi sitokin dan faktor pertumbuhan untuk menarik sel imun seperti monosit yang kemudian muncul untuk membantu re-epitelialisasi awal. Setelah dasar lesi bersih, neutrofil keluar dari daerah lesi melalui proses ekstrusi, apoptosis, dan fagositosis (Toma, et al., 2021).

Monosit kemudian bermigrasi ke daerah lesi mengalami maturasi dan diferensiasi menjadi makrofag sekitar 48-72 jam setelah terjadi trauma yang memulai proses inflamasi, membersihkan patogen, mensekresi sitokin anti-inflamasi seperti IL-10 dengan kadar yang rendah. Selain itu, makrofag juga mensekresikan sejumlah sitokin pro-inflamasi seperti IL-1, IL-6, *Fibroblast Growth Factor* (FGF), *Epidermal Growth Factor* (EGF), *Transforming Growth Factor* β (TGF- β), *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF), dan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). Sitokin tersebut akan mengkoordinasikan migrasi sel keratinosit, fibroblas, dan sel prekursor endotel menuju daerah lesi. Setelah sel imun membersihkan patogen, terjadi peningkatan permeabilitas pembuluh darah dan kebocoran transudat dari kapiler (Pereira, et al., 2021).

2.4.3. Proliferasi

Tahapan ini dimulai sejak beberapa hari setelah terjadinya trauma dan bertahan hingga beberapa minggu, ditandai dengan terbentuknya jaringan granulasi, matriks fibronektin, angiogenesis, sintesis kolagen, proteoglikan, glikosaminoglikan dan protein telialisasi, serta kontraksi. Jaringan yang bervaskularisasi tinggi menggantikan bekuan fibrin sebelumnya. Faktor pertumbuhan regeneratif seperti FGF, TGF- β berperan dalam remodeling jaringan granulasi. Pembentukan kembali



jaringan pembuluh darah baru dan jaringan vaskular sebelumnya menandakan keberhasilan penyembuhan lesi. Fibroblas ditarik oleh makrofag untuk membantu pembentukan ECM. ECM yang baru terbentuk tersusun atas asam hyaluronat, kolagen tipe I dan III, serta fibronektin untuk membentuk integritas struktural jaringan baru. Setelah bermigrasi, fibroblas berdiferensiasi menjadi myofibroblas, mengawali proses kontraksi luka untuk mendukung penyembuhan tepi lesi (Talbot, et al., 2022).

2.4.4. Maturasi

Tahapan ini merupakan tahapan penyembuhan lesi terakhir dan terpanjang, yang berlangsung sejak tiga minggu setelah trauma dan tetap berjalan hingga 1-2 tahun setelah trauma. Jaringan granulasi yang berperan sebagai rangka sementara, memudahkan migrasi fibroblas dan sel lainnya menuju daerah lesi dan remodeling ECM baru. Selain itu, jaringan granulasi menunjukkan jumlah fibronektin, kolagen tipe III, elastin, proteoglikan, dan asam hyaluronat yang lebih tinggi dibandingkan ECM matur. Jaringan granulasi yang baru ini kaya akan kandungan air dan kepadatan yang lebih rendah. Sejumlah protease seperti MMP berperan dalam mengatur keseimbangan antara degradasi dan deposisi ECM. Selama proses berjalan, seiring fibroblas dan sebagian makrofag mengalami apoptosis, deposit matriks protein yang awalnya tidak beraturan mulai saling bertautan dengan bantuan fibroblas. Akibatnya, ECM baru bertransformasi menjadi jalinan kolagen tipe I yang lebih ekstensif dan padat. Sel-sel lainnya seperti keratinosit dan makrofag masih berperan dalam remodeling ECM. Akhirnya, dengan bantuan sel dan sitokin daerah lesi kembali mengalami homeostasis (Talbot, et al., 2022).

2.5. Mukosa Oral

Lingkungan rongga mulut memiliki dua karakter yang sangat mempengaruhi proses penyembuhan mukosa rongga mulut. Kedua faktor tersebut, yaitu kelembaban dan dinamika yang terjadi di dalam rongga mulut. Saliva sebagai cairan biologis yang disekresi di dalam rongga mulut akan menyebar kemudian tertelan, dan berlangsung secara terus-menerus (Pan, et al., 2024).¹³ secara fisiologis, saliva bersifat mukoserous, cairan yang bersifat mukus akan melapisi permukaan mukosa. Lapisan ini mengandung air (95%), enzim antiseptik (lisozim), protein (laktoferin), anionik glikoprotein (musin), dan elektrolit, dengan ketebalan rata-rata dari 50 hingga 450 μm (Alonso, et al., 2023). Struktur mukus terbentuk



yang masing-masing seratnya memiliki regio glikosilasi dan non-glikosilasi. regio glikosilasi bersifat hidrofilik sedangkan regio non-glikosilasi bersifat hidrofobik. mukus dapat menangkap patogen dan molekul lainnya melalui beragam mekanisme. mukus juga berperan sebagai pelumas dalam rongga mulut, mukus juga memudahkan

pergerakan seluler antar sel dan melindungi pertautan antar sel. Mukus juga dapat berperan sebagai *barrier* yang meningkatkan atau mengurangi penyerapan obat (Pan, et al., 2024). Pada pH fisiologis, jaringan mukus membawa ion negatif karena adanya asam sialat dan residu sulfat. Mukus dan saliva berperan penting saat penetrasi dan berperan sebagai lapisan *barrier* jaringan mukosa (Alonso, et al., 2023).

Keadaan rongga mulut yang dinamis sangat dipengaruhi oleh aliran saliva dan pergerakan mukosa. saliva yang disekresikan dan mengalir di dalam rongga mulut juga memiliki laju alir, pH, dan enzim proteolitik yang beragam pada waktu yang berbeda serta dipengaruhi oleh makanan atau minuman yang dikonsumsi (Mazzinelli, et al., 2023). Selain itu, keadaan rongga mulut yang terpapar gerakan, tegangan, dan abrasi mekanis secara terus-menerus, serta beragam jumlah mikroba cukup mempengaruhi proses penyembuhan mukosa oral (Waasdorp, et al., 2021).

Mengingat rumitnya proses penyembuhan lesi, tidak mengherankan jika terdapat beberapa model eksperimental untuk mempelajari proses penyembuhan lesi secara biologis. Model hewan sangat penting untuk menangkap kompleksitas spasial dan temporal proses penyembuhan lesi dan proses fibrotik lainnya. Tikus merupakan model hewan yang paling sering digunakan untuk penelitian penyembuhan lesi dan fibrosis (dibandingkan dengan hewan pengerat lain, seperti mencit), dengan beragam cara yang bertujuan untuk merangkum proses penyembuhan akibat eksisi dan insisi, penyembuhan luka pada kulit kepala, telinga, dan rongga mulut (palatal, bukal, atau gingiva), ulkus dekubitus kronis, dan jaringan luka hipertrofi (Talbot, et al., 2022). Lesi pada mukosa bukal memiliki beragam penyebab, mulai dari robekan superfisial akibat mengunyah hingga laserasi yang cukup dalam pasca-prosedur bedah mulut. Model cedera bukal dengan metode, jumlah sampel, dan waktu penelitian yang beragam memerlukan penelitian lebih lanjut (Toma, et al., 2021). Tikus umum digunakan dalam penelitian karena memiliki beberapa keuntungan seperti biaya yang murah, mudah dimanipulasi, dan dapat dipelihara dalam keadaan lingkungan, sanitasi, dan diet yang terkontrol. Selain itu, kemiripan antara mukosa oral tikus dan manusia juga menjadi salah satu keuntungannya. Mukosa oral tikus juga tersusun atas jaringan epitel pada permukaan dan jaringan ikat pada bagian bawahnya yang disebut lamina basalis, yang memberikan dukungan dan nutrisi untuk epitel (Cavalcante, et al., 2011).

Dengan mempertimbangkan fakta bahwa proses penyembuhan lesi terjadi melalui interaksi seluler terhadap faktor pertumbuhan, proses ini tidak hanya dipengaruhi oleh sel epitel, namun juga dipengaruhi oleh fibroblas dengan beragam faktor (Liu, et al., 1999).



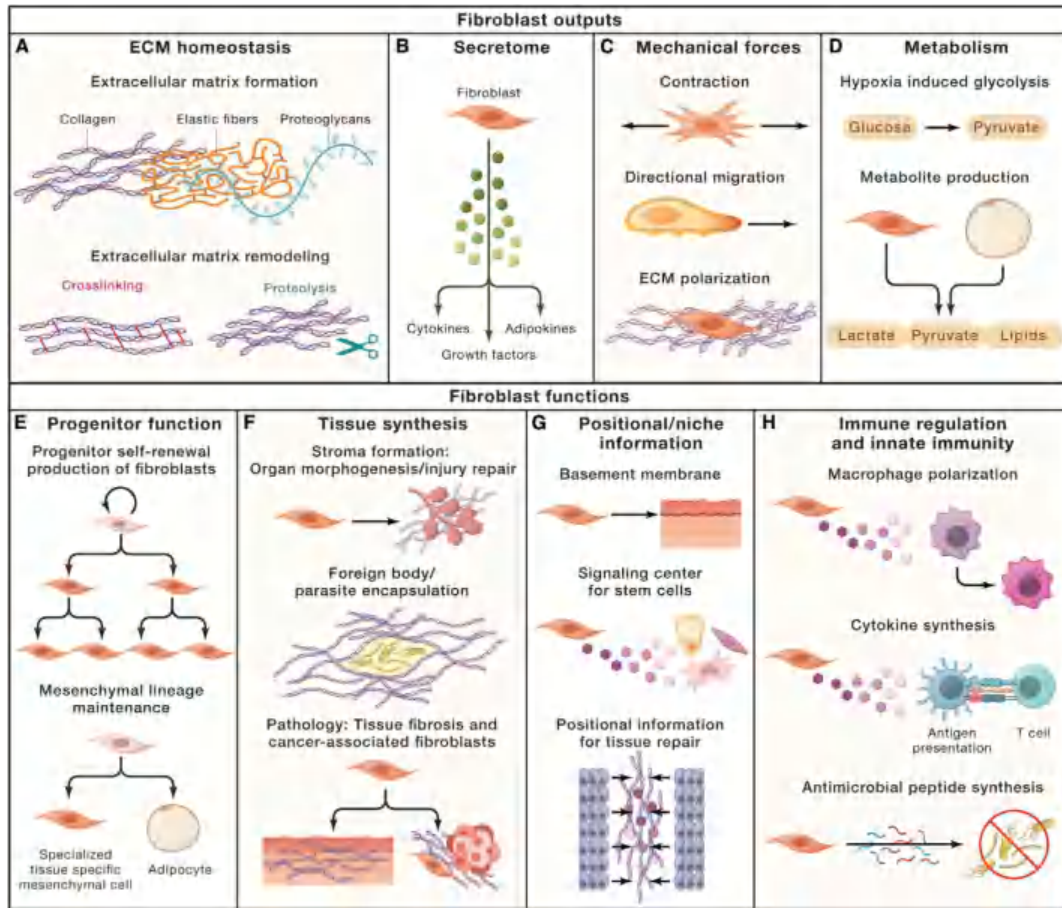
2.6. Fibroblas

Fibroblas pertama kali dideskripsikan sebagai jenis sel yang unik pada tahun 1858 oleh ahli patologi Jerman bernama Rudolf Virchow, yang menyebutnya sebagai sel jaringan ikat berbentuk gelendong. Istilah fibroblas pertama kali diajukan oleh Ernst Ziegler untuk mendeskripsikan sel yang menghasilkan jaringan ikat baru pada proses penyembuhan dan pengamatan ini direplikasi oleh Santiago Ramón y Cajal, yang mengamati *célula fusiforme* atau *fibro-células* sebagai penghasil jaringan granulasi yang penting dalam penyembuhan luka dan jaringan parut pada kulit (Pilkus, et al., 2021).

Ektomesenkim yang berasal dari *neural crest* menghasilkan fibroblas untuk regio kepala dan leher selama proses perkembangan. Di dalam jaringan, fibroblas berada dalam kondisi aktif atau diam. Fibroblas aktif berukuran besar, berbentuk ovoid dengan sitoplasma basofil melimpah dan nukleus berwarna pucat. Fibroblas ini memiliki nukleolus yang cukup menonjol, kompleks Golgi yang terbentuk dengan baik, retikulum endoplasma kasar yang melimpah, granula sekretori, dan sejumlah mitokondria. Fibroblas yang berada dalam keadaan diam, yang juga disebut sebagai fibrosit, memiliki ukuran yang kecil, berbentuk gelendong dengan sitoplasma asidofilik dan nukleus kecil, memanjang, berwarna gelap. Nukleolus tidak tampak pada fibroblas ini. Fibrosit juga memiliki prosesus dan retikulum endoplasma kasar yang lebih sedikit. Ketika diberikan stimulasi yang adekuat, fibrosit dapat kembali ke kondisi aktif dan mendapatkan fungsi sintetik (Vijayashree, et al., 2022).

Fibroblas dapat disebut sebagai sel yang menghasilkan dan mempertahankan beragam jaringan ikat yang kaya akan matriks ekstraseluler (ECM) secara anatomis untuk mendukung berbagai fungsi organ penting, seperti ketahanan terhadap trauma tumpul dan tajam pada kulit atau organ yang mampu meregang dan rekoil secara elastis pada paru-paru. Sehingga, fibroblas memberikan ruang dan informasi posisi yang penting bagi sel-sel di sekitarnya melalui isyarat mikroarsitektur, biomekanis, dan biokimia di dalam ECM dan mengatur sekresi mediator terlarut seperti sitokin, faktor pertumbuhan, dan metabolit (Gambar 8). Selain memproduksi jaringan ikat, fibroblas berfungsi sebagai progenitor untuk tipe sel mesenkim khusus, seperti osteoblas pembentuk tulang atau adiposit yang mengandung lemak, selama perkembangan embrio, homeostasis masa dewasa, serta trauma, perbaikan, dan remodeling (Pilkus, et al., 2021).





Gambar 8. Ringkasan luaran dan fungsi fibroblas

Sumber: Pilkus MV, et al. 2021. *Cell*. 184:3852-3872. DOI:10.1016/j.cell.2021.06.024

Fibroblas juga dapat disebut sebagai sel yang (1) mensekresikan beberapa makromolekul struktural dan pensinyalan yang sama, yang berperan pada ruang ekstraseluler jaringan, (2) mengadopsi fenotipe myofibroblas kontraktile untuk sementara waktu sebagai respon terhadap kerusakan jaringan, (3) berperan sebagai sel ruang pensinyalan untuk stem sel yang terletak pada jaringan, dan/atau (4) bertindak sebagai progenitor, terkadang disebut sebagai stem sel mesenkimal, untuk sel mesenkimal yang terdiferensiasi khusus (Pilkus, et al., 2021).

Secara umum, fibroblas merupakan sel jaringan ikat tubuh yang bertanggung jawab menghasilkan dan membantu proses remodeling ECM (Talbot, et al., 2022). Fibroblas terdiri atas protein struktural/fibrosa dan mensekresikan substansi dasar molekul gel terhidrasi seperti kolagen, glikosaminoglikan, proteoglikan, glikoprotein, prostaglandin, serine protease, beberapa sitokin dan faktor pertumbuhan (Vijayashree, et al., 2022). Untuk menjaga homeostasis dan perbaikan jaringan/fibrosis, fibroblas tidak hanya berperan secara terus-menerus mengganti dan membentuk kembali ECM dengan menggunakan enzim yang saling bertaut silang, meningkatkan atau menghambat aktivitasnya seperti MMP atau TIMP (Talbot, et al., 2022).



Fibroblas berperan penting di seluruh jaringan rongga mulut. Kolagen sebagai protein sekretori utama fibroblas, merupakan komponen penting matriks ekstraseluler jaringan rongga mulut seperti dentin, sementum, tulang, mukosa rongga mulut, dan kelenjar saliva. Secara mikroskopik, fibroblas untuk seluruh jaringan tampak sama. Namun, struktur dan fungsinya berbeda di antara jaringan ikat yang berbeda maupun jaringan ikat yang sama (Vijayashree, et al., 2022).

Proses penyembuhan luka yang terjadi antara kulit dan mukosa oral cukup berbeda. Lesi pada mukosa oral sembuh lebih cepat dan luka hipertropik jarang terbentuk pada mukosa oral, jika dibandingkan dengan luka pada kulit (Viayashree, et al., 2022). Lesi pada mukosa oral mengalami epitelialisasi dan proses penyembuhan yang lebih cepat, meskipun dipengaruhi oleh trauma fisik secara terus-menerus dan mikroflora normal di dalam rongga mulut. Ulser rongga mulut menunjukkan pola ekspresi genomik yang berbeda, yang terlihat pada kecepatan proses penutupan luka dan jaringan parut minimal (Pan, et al, 2024).

Perbedaan yang paling mencolok pada proses penyembuhan antara mukosa oral dan kulit terlihat pada penurunan inflamasi yang teramati pada lesi mukosa oral. Hal tersebut terlihat dari rendahnya infiltrasi sel inflamasi dan penurunan kadar sitokin inflamasi. Selain itu, saliva, yang unik di dalam rongga mulut, mengandung histon, peptida antimikroba, dan musin yang memudahkan proliferasi dan migrasi fibroblas, merangsang regenerasi sel pembentuk keratin dan melepaskan faktor pertumbuhan seperti EGF, VEGF, dan FGF, sehingga dapat merangsang penyembuhan luka (Pan, et al., 2024). Jika dibandingkan dengan kulit, fibroblas oral menghasilkan *Hepatocyte Growth Factor* (HGF) dan *Keratinocyte Growth Factor* (KGF) yang lebih banyak, yang dapat menginduksi migrasi dan proliferasi keratinosit. Hal tersebut menambahkan penjelasan mengenai peningkatan laju re-epitelialisasi lesi oral jika dibandingkan dengan luka pada kulit secara *in vivo* (Waasdorp, et al., 2021).

Ketika keratinosit bermigrasi dan berproliferasi untuk mengembalikan *barrier* epitel, pembentukan jaringan granulasi terjadi untuk menggantikan dermis yang terluka. Fibroblas dan sel endotel mulai mensekresikan fibronectin untuk menghasilkan jaringan fibrilar padat yang memudahkan sel bermigrasi menuju dasar lesi. Kadar fibronectin meningkat pada lesi oral dan kulit kemudian memuncak 7-14 hari setelah perlukaan pada hewan coba babi. Secara *in vitro*, peningkatan proliferasi pada fibroblas gingiva terjadi 3-15 hari setelah kultur sel jika dibandingkan dengan fibroblas pada kulit, selain itu, rentang hidup fibroblas oral juga meningkat terkait dengan peningkatan panjang telomer (Waasdorp, et al., 2021). Fibroblas yang bermigrasi kemudian berdiferensiasi menjadi myofibroblas untuk berkontraksi permukaan untuk mendukung proses penyembuhan tepi lesi dan memfasilitasi penyembuhan luka (Toma, et al., 2021).



Berdasarkan uji komparatif antara manusia, babi, dan tikus, terlihat bahwa lesi oral sembuh dengan jaringan parut yang lebih sedikit dibandingkan luka pada kulit. Lesi oral kurang menunjukkan kontraksi permukaan dan restorasi arsitektur jaringan yang lebih baik (Waasdorp, et al., 2021).

2.7. Terapi Lesi Ulserasi

Lesi ulserasi dengan karakteristik ulser dangkal ini, biasanya terasa sangat nyeri. Meskipun bersifat *self-limited*, lesi ini mengganggu aktivitas pasien sehari-hari, seperti gangguan fungsi makan (mengunyah dan menelan), berbicara, bahkan bernapas (Khan, et al., 2006). Karena etiologi dan patogenesis yang masih belum jelas, perawatannya berfokus untuk meredakan gejalanya. Tujuan terapeutiknya meliputi (1) mengurangi rasa nyeri; (2) mempercepat proses penyembuhan ulser; (3) memperpanjang waktu rekurensi (masa bebas lesi); (4) mengurangi durasi dan jumlah lesi; (5) mengembalikan fungsi normal rongga mulut; (6) mengurangi frekuensi dan keparahan rekurensi (Tarakji, et al., 2015).

Sebelum memulai terapi untuk lesi ulserasi, klinisi harus menentukan penyebab yang berkaitan dengan lesi tersebut. Terapi lokal bertujuan untuk mencapai analgesia, meredakan rasa nyeri, dan memudahkan regenerasi jaringan (Pan, et al., 2024). Sekarang ini, pendekatan terapeutik bergantung pada keparahan lesi, frekuensi dan durasi rekurensi, juga riwayat medis pasien dan kemampuan pasien untuk menoleransi perawatan. Dengan mempertimbangkan hal tersebut, perawatan lesi ulserasi terbagi menjadi 5 tahap. Tahap pertama, perawatan umum yang meliputi peningkatan kebersihan rongga mulut, suplementasi makanan seperti omega 3 atau probiotik. Tahap kedua pemberian perawatan topikal sebagai perawatan *barrier*, anestesi topikal, amlexanox, atau kortikosteroid topikal. Tahap selanjutnya, yaitu lini pertama perawatan sistemik seperti kortikosteroid sistemik kemudian lini kedua perawatan sistemik seperti thalidomide, dapson, montelukast. Terakhir, beberapa perawatan agen biologis seperti pentoxifyline, etanercept, dan adalimumab (Parra-Moreno, et al., 2023).

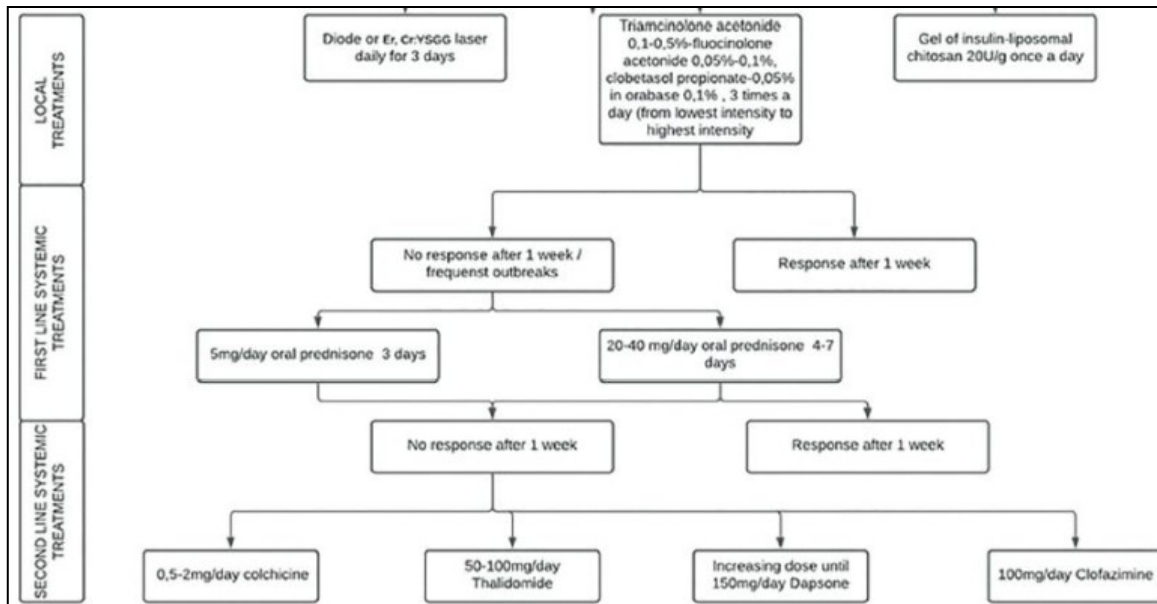
Secara umum, terapi lesi ulserasi terbagi menjadi terapi suplemen makanan, topikal, dan sistemik (Gambar 9). Terapi yang digunakan untuk mengatasi keluhan tersebut meliputi (Parra-Moreno, et al., 2023):

- Suplemen makanan, probiotik menunjukkan aktivitas terhadap sejumlah sel imunologis melalui mekanisme kerja anti-inflamasi, seperti menurunkan beberapa sitokin pro-inflamasi melalui jalur NF- κ B dan meningkatkan beberapa sitokin pro-inflamasi seperti antimikroba untuk mengontrol kontaminasi mikroba dan infeksi sekunder. Diperlukan untuk penyembuhan lesi ulserasi dianggap berkorelasi dengan obat kumur dalam menurunkan populasi flora mukosa oral.



- Penggunaan laser (Er, Cr:YSGG, Nd:YAG, CO₂, dioda, dll) juga menunjukkan aktivitas lokal pada lesi dengan mempercepat proses penyembuhan lesi melalui peningkatan re-epitelialisasi, proliferasi fibroblas, sintesis kolagen, meningkatkan vaskularisasi, dan mengubah konduksi impuls saraf.
- Analgesik yang berperan penting dalam penatalaksanaan gejala yang dialami, meskipun tidak secara langsung berperan dalam proses penyembuhan.
- Obat anti-inflamasi non-steroid (OAINS) secara efektif dapat mengurangi rasa tidak nyaman, nyeri, dan membantu proses penyembuhan lesi ulserasi tanpa kejadian efek samping yang signifikan.
- Kortikosteroid secara umum dikenal sebagai modalitas perawatan utama untuk lesi ulserasi. Namun perlu diperhatikan bahwa penggunaan kortikosteroid jangka panjang dengan dosis sistemik tinggi sebaiknya dihindari untuk memitigasi efek samping yang signifikan.
- Imunomodulator dapat berupa amlexanox, thalidomide, dan levamisole yang memiliki sifat analgesik, imunomodulator/imunopotensiator, dan anti-inflamasi yang mampu menurunkan atau menghambat pelepasan mediator inflamasi. Namun, karena efek sampingnya yang lebih banyak dibandingkan manfaatnya, obat ini perlahan ditinggalkan.
- Terapi regeneratif seperti stem sel mesenkim (MSC) menunjukkan efektivitasnya melalui mekanisme diferensiasi sel dan pelepasan faktor parakrin. Selain itu, MS dapat menghambat apoptosis akibat TGF- β dan menekan aktivasi jalur sinyal NF- κ B pada daerah lesi. Sayangnya, terapi ini terhalang dengan pertimbangan biaya teknis, kondisi, dan etik.
- Obat-obatan tradisional Tiongkok juga memiliki potensi besar dalam perawatan lesi ulserasi. Obat-obatan ini menunjukkan efek kontrol nyeri yang sangat baik, sehingga dianggap memiliki prospek yang signifikan untuk perawatan lesi ulserasi meskipun mekanisme kerjanya belum dipahami secara menyeluruh.





Gambar 9. Diagram alir yang merangkum beragam perawatan yang tersedia untuk lesi ulserasi.

Sumber: Parra-Moreno FJ, et al. 2023. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 28(1):e87-98.

DOI:10.4317/medoral.25604

Kortikosteroid sangat umum digunakan di bidang penyakit mulut karena memiliki sifat anti-inflamasi, anti-proliferatif, immunosupresif, dan vasokonstriksi. Mekanisme kerja kortikosteroid sebagian besar melalui kapiler stromal untuk menurunkan eritema, menghambat transkripsi beragam sitokin pro-inflamasi (IL-1, IL-2, IL-6, IFN- γ , TNF- α) menstimulus ekspresi sitokin anti-inflamasi (TGF- β , IL-10) dan menurunkan laju limfosit menuju daerah lesi dengan mengurangi permeabilitas vaskular dan menghambat proliferasi limfosit T (Gholizadeh, et al., 2020). Saat ini, aplikasi kortikosteroid topikal dianggap sebagai terapi yang sangat mendasar karena pemberian obat-obatan secara sistemik dapat mengakibatkan beragam efek yang merugikan (Pan, et al. 2024).

Terapi berbahan dasar alam saat ini mulai sering digunakan, meskipun tetap melalui evaluasi farmakologis. Sebagian besar penelitian mengenai bahan alam menunjukkan hasil yang signifikan dalam hal nyeri dan ukuran lesi. Beberapa penelitian membandingkan terapi bahan alam dengan terapi kortikosteroid dan seringkali menunjukkan hasil yang positif. Penggunaan bahan alam seperti aloe vera, curcumin, dan propolis menunjukkan hasil yang menguntungkan (D' Amario, et al., 2025). Pemanfaatan bahan alam sebagai alternatif terapi, beberapa tahun terakhir mulai beralih ke bahan alam laut. Keragaman spesies di laut dan lautan Indo-Pasifik memiliki jumlah yang sangat besar di seluruh perkembangan penyakit dan resistensi terhadap terapi farmakologi yang memiliki peluang untuk meneliti lingkungan laut sebagai terapi baru, terutama bahan lesi ulserasi (Donia, et al., 2003).



2.8. Potensi Gel Alginat sebagai Terapi Lesi Ulserasi

Alginat secara alami merupakan polimer anionik yang umumnya diperoleh dari alga cokelat. Penelitian mengenai alginat telah dilakukan secara mendalam dan digunakan pada beberapa aplikasi biomedis, karena biaya yang relatif terjangkau, gelas ringan, sifat biokompatibilitasnya, toksisitas yang rendah (Lee, et al., 2012), dan non-imunogenik (Szekalska, et al., 2016). Selain itu, aktivitas biologis alginat dan turunannya sebagai antitumor, antioksidan, imunoregulator, anti-inflamasi, neuroprotektor, mukoprotektif, antibakteri, hipolipidemic, antihipertensi, hipoglikemik, prebiotik, penekan obesitas, dan berfungsi untuk meningkatkan proliferasi sel telah banyak diteliti (Kokova, et al., 2023).

Secara komersial, alginat tersedia dengan beragam berat molekul, komposisi, dan pola distribusi blok-M dan blok-G. Proporsi blok-M dan blok-G ini berperan terhadap sifat fisikokimia alginat seperti viskositas, transisi sol/gel, dan kemampuan penyerapan air (Szekalska, et al., 2016). Alginat mampu membentuk gel tanpa bergantung dengan perubahan suhu. Pembentukan gel alginat dapat dicapai melalui dua metode, yaitu ikatan ionik dengan kation (gel ionik) atau deposit asam (gel asam). Pembentukan gel alginat merupakan proses yang sangat kompleks dan bergantung pada beberapa faktor seperti jenis alginat yang digunakan (rasio blok-M/G), derajat konversi menjadi kalsium alginat, sumber ion kalsium (kalsium klorida, fosfat, laktat, atau asetat) dan metode persiapannya (Abka-khajouei, et al. 2022).

Pembuatan gel larut dengan penyerapan tinggi, mampu mempertahankan lingkungan yang lembab secara fisiologis dan mampu membantu proses penyembuhan dengan memudahkan pertumbuhan epidermis baru. Karena sifatnya yang stabil secara mekanis dan viskoelastis yang baik, alginat dapat diaplikasikan sebagai biomaterial pendukung struktural untuk rekonstruksi jaringan (gigi, tulang, dan kartilago). Sifat alginat yang mudah membentuk gel, memudahkan dalam pembuatan media untuk *cell entrapment* yang digunakan dalam rekayasa atau regenerasi jaringan (Szekalska, et al., 2016). Selain itu, alginat juga dapat digunakan dalam bentuk mikroenkapsulasi maupun sebagai media *drug delivery* (Kokova, et al., 2023). Alginat juga memiliki sifat mukoadesif yang baik karena adanya kelompok karboksil bebas sehingga memudahkan polimer berinteraksi dengan musin melalui ikatan hidrogen dan elektrostatik (Szekalska, et al., 2016). Biomaterial berbahan dasar alginat telah dikembangkan menjadi bentuk yang berbeda seperti hidrogel, *foam*, *film*, *sponge*, *fiber/nanofiber*, *microspheres*, membran, dan mikrokapsul menggunakan berbagai metode pembuatan (Tabel 3) (Aderibigbe, et al. 2018).



Tabel 3. Produk Farmasi Berbahan Dasar Alginat*

Gabungan Senyawa	Aplikasi	Keuntungan/Sifat	Ref.
Derivat matriks email (EMD), propilen glikol alginat	Regenerasi periodontal	Kerusakan intraboni, kerusakan furkasi mandibula dengan kehilangan tulang interproksimal minimal, kerusakan akibat resesi	Abka-khajouei, et al., 2022
Matriks tulang terdeminalisasi pada kolagen tipe I <i>bovine</i> dan natrium alginat	Regenerasi periodontal	Regenerasi, komplemen kehilangan tulang Penyakit periodontal	Abka-khajouei, et al., 2022; Szekalska, et al., 2016
Asam hyaluronat/ film Na-alginat	<i>Wound dressing/ healing</i> bioaktif	Aktivitas antibakteri yang tinggi <i>Wound dressing</i> yang efektif untuk mengembalikan homeostasis jaringan kulit	Farshidfar, et al., 2023
Chitosan-alginate film	<i>Wound healing</i>	Meningkatkan sifat mekanis; <i>tensile strength</i> tinggi Non-hemolitik dan stabil pada cairan fisiologis Bergabungnya thymol dan betakaroten dapat meningkatkan bioaktivitas formulasi	Farshidfar, et al., 2023
Cefazolin nanopartikel berisi film <i>crosslinked</i> natrium alginat dan pektin	<i>Wound dressing</i>	Film berbasis alginat dengan <i>crosslinking</i> 0,5% menunjukkan peningkatan <i>breaking elongation</i> , penyerapan air, transmisi penguapan air, dan rasio <i>wetting</i> Perawatan infeksi yang efisien dengan peningkatan pelepasan profil	Farshidfar, et al., 2023
<i>Bioinspired alginate hydrogel</i>	Regenerasi endodontik	Pelepasan berkelanjutan dari <i>scaffold</i> , meningkatkan proliferasi sel <i>Vascular endothelial</i> dan <i>fibroblast growth factor</i> bersinergi untuk ko-kultur sel pulpa gigi/sel endotel vena umbilikus di dalam <i>scaffold</i>	Farshidfar, et al., 2023
Suspensi Poraprezinc-5% natrium alginat	Larutan kumur	Mukoprotektif, meningkatkan perbaikan jaringan, aktivitas imunomodulator Menangkal radikal bebas Aktivitas hemostatik	Katayama, et al., 1998

*Scoping review dari berbagai sumber

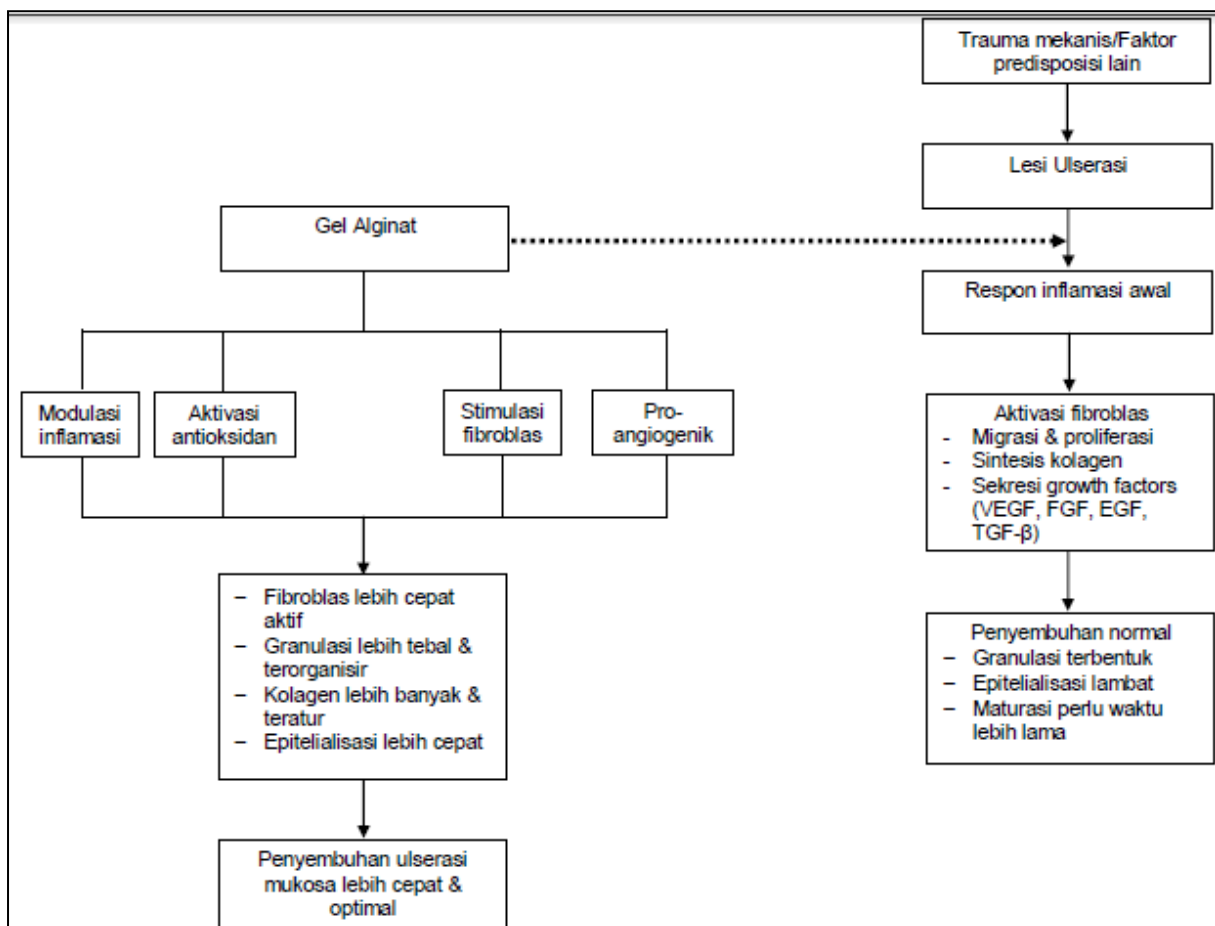
Penelitian mengenai sifat biokompatibilitas dan efek anti-inflamasi alginat menunjukkan bahwa natrium alginat memiliki efek anti-inflamasi lokal pada kasus hemorroid kronis, mampu meningkatkan regenerasi membran mukosa, menekan inflamasi pada lambung, dan membantu mengembalikan flora mikroba usus (Kokova, et al., 2023). Selain itu, larutan poraprezinc-natrium alginat juga memiliki efek pelindung mukosa, sebuah aktivitas yang berkaitan dengan sifat hemostatik, menangkal radikal bebas, dan aktivitas yang meningkatkan perbaikan jaringan pada erosi dan ulser hemoragik pada pasien dengan (Katayama, et al., 1998). Sebagai *wound dressing*, gel alginat melepaskan *ved factor-1* yang mempercepat penutupan luka dan mengurangi ingan parut. Kombinasi perak dengan *dressing* alginat meningkatkan ba dan ikatan afinitas elastase, matriks metalloproteinase-2 (MMP-2), dan asi (TNF- α). Sementara gabungan *fiber* alginat dengan ion zink dapat



memberikan efek imunomodulator dan antimikroba, meningkatkan migrasi keratinosit dan kadar *Endogenous Growth Factor* (Lee, et al., 2012).

Saat ini, beberapa obat-obatan dan agen terapeutik banyak diteliti mengenai potensinya sebagai perawatan luka yang dapat membawa fibroblas sebagai terapi pro-regeneratif (Toma, et al., 2021). Penelitian yang dilakukan oleh Sarker dkk (2014) menunjukkan adanya peningkatan yang signifikan pada perlekatan, proliferasi, penyebaran, dan viabilitas fibroblas kulit manusia setelah menggunakan hidrogel *alginate-gelatin crosslinked* (ADA-GEL). ADA-GEL, dengan kandungan gelatin yang tinggi menunjukkan degradasi biomaterial yang lebih tinggi serta mampu mendukung perlekatan, proliferasi, penyebaran, dan viabilitas fibroblas dengan lebih baik.

2.9. Kerangka Teori



Gambar 10. Kerangka teori penelitian

