

## BAB I PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Ulser di definisikan sebagai kehilangan jaringan epitel yang menyebabkan diskontinuitas permukaan mukosa dan meluas hingga ke lamina propria.<sup>1</sup> Ulser rongga mulut bisa disebabkan oleh trauma mekanis, kimiawi, termal, infeksi stress hingga penyakit sistemik dan dapat menyebabkan nyeri serta gangguan fungsi bicara maupun makan.<sup>2</sup> Oral ulser ditandai dengan adanya defek atau kerusakan yang menetap pada integritas epitel rongga mulut, disertai dengan hilangnya jaringan ikat di bawahnya dalam berbagai derajat, sehingga menghasilkan tampilan seperti kawah (*crateriform*).<sup>3</sup> Gambaran klinis ulser traumatik berupa ulser yang berwarna putih kekuningan, terasa nyeri, dan dikelilingi oleh daerah eritematous.<sup>4,5</sup> Ulser traumatik dapat disebabkan oleh faktor lokal, seperti trauma mekanik dari sayap gigi tiruan lengkap yang tidak pas, pemakaian piranti orthodonti, restorasi yang tidak sesuai bentuk anatomis disertai dengan menggunakan bahan amalgam dan patahan dari protesa, serta makanan yang bertekstur tajam dan keras yang dapat melukai mukosa. Ulser traumatik dapat sembuh dalam beberapa minggu dengan menghilangkan faktor penyebab, selain itu penyembuhan ulkus dapat dibantu dengan pemberian obat dan tetap menjaga kebersihan mulut serta asupan gizi.<sup>6</sup> Ulser traumatik pada rongga mulut dapat berdampak signifikan terhadap kualitas hidup seseorang karena menyebabkan nyeri hebat yang mengganggu fungsi penting seperti makan, bicara, dan menelan, serta menimbulkan stres psikologis yang dapat mengurangi interaksi sosial dan produktivitas. Secara umum, terapi ulser ini dimulai dengan mengidentifikasi dan menghilangkan faktor penyebab, kemudian dilanjutkan dengan perawatan suportif seperti penggunaan kortikosteroid topikal, obat kumur antiseptik, dan suplemen nutrisi untuk mempercepat penyembuhan. Permasalahan utama yang muncul apabila ulser tidak sembuh dalam waktu lebih dari dua minggu adalah kemungkinan berkembangnya keganasan, seperti karsinoma sel skuamosa, serta risiko infeksi sekunder dan luka kronis yang dapat menyebabkan gangguan estetika maupun fungsional.<sup>7,8</sup>

Penyembuhan luka terjadi melalui beberapa fase yang berbeda namun saling terkait, termasuk fase hemostasis, inflamasi, proliferasi dan maturasi yang sangat dipengaruhi natriks ekstraseluler (ECM).<sup>9,10</sup> Semua jaringan dan organ mengandung komponen seluler dan non-seluler, yang membentuk jaringan yang terorganisir disebut Matriks Ekstraseluler (ECM). ECM mengatur fisiologi seluler,



pertumbuhan, kelangsungan hidup, diferensiasi, dan adhesi untuk mengontrol morfogenesis jaringan, perkembangan, dan homeostasis. Dua protein yang paling umum ditemukan dalam ECM alami adalah kolagen dan elastin.<sup>11</sup>

Terapi konvensional yang umum digunakan adalah kortikosteroid topikal seperti triamcinolone acetonide, yang bekerja menghambat proses inflamasi. Namun, penggunaan jangka panjang kortikosteroid dapat menyebabkan efek samping lokal seperti kandidiasis, atrofi mukosa, dan gangguan flora normal rongga mulut.<sup>12</sup> Oleh karena itu, diperlukan terapi alternatif berbasis bahan alami yang aman, biokompatibel dan tetap efektif dalam mendukung proses penyembuhan luka. Salah satu bahan alami yang memiliki potensi besar dalam bidang regenerasi jaringan adalah alginat, polisakarida anionik yang diekstraksi dari dinding sel rumput laut cokelat, termasuk genus *Sargassum*.<sup>13</sup> Alginat dapat membentuk hidrogel yang mampu menyerap eksudat luka dan menjaga kelembaban di sekitar luka sehingga mendukung proses penyembuhan. Gel alginat juga dapat berperan sebagai matriks scaffold yang memfasilitasi migrasi sel dan proliferasi fibroblas serta membantu pembentukan kolagen baru. Ekstrak *Sargassum sp.* diketahui mengandung senyawa bioaktif yang memiliki aktivitas antiinflamasi, antioksidan, dan antibakteri, yang dapat mempercepat penyembuhan luka.<sup>14</sup> Penelitian terkait penggunaan gel alginat dari *Sargassum sp.* terhadap penyembuhan ulser traumatik rongga mulut masih sangat terbatas, khususnya yang memfokuskan pada evaluasi histologis terhadap ECM dan kolagen. Oleh karena itu, penelitian ini penting dilakukan untuk mengevaluasi efektivitas gel alginat *Sargassum sp.* dalam mempercepat penyembuhan ulser melalui analisis komponen ECM.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka dibuat rumusan masalah sebagai dasar penelitian ini yaitu:

1. Apakah pemberian gel alginat *Sargassum sp.* dapat mempercepat penyembuhan ulser traumatik rongga mulut pada tikus putih melalui perbaikan struktur dan jumlah matriks ekstraseluler dan ukuran lesi?
2. Bagaimana gambaran histologi struktur dan jumlah matriks ekstraseluler khususnya kolagen pada jaringan ulser setelah pemberian gel alginat *Sargassum sp.*?

## 1.3 Tujuan Penelitian



### 1.3.1 Tujuan

Untuk mengetahui pengaruh pemberian gel alginat dari *Sargassum sp.* terhadap penyembuhan ulser traumatik rongga mulut pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) melalui analisis histologis jaringan, khususnya matriks ekstraseluler.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengevaluasi struktur dan jumlah Matriks Ekstraseluler (ECM) khususnya kolagen pada pemeriksaan histologi dengan pewarnaan Hematoxylin-Eosin (H.E) pada jaringan ulser pasca aplikasi gel alginat *Sargassum sp.*
2. Membandingkan efektivitas penyembuhan ulser traumatik rongga mulut antara kelompok kontrol, kelompok triamcinolone acetonide, dan kelompok gel alginat dari *Sargassum sp.* melalui pengukuran luas ulser.

### 1.4 Manfaat Penelitian

#### Manfaat Teoritis

Menambah literatur terkait pemanfaatan biomaterial yaitu alginat dari *Sargassum sp.*, dalam bidang kedokteran gigi dan khususnya pada ilmu penyakit mulut

#### Manfaat Praktis

Menyediakan alternatif terapi topikal yang efektif dan aman untuk penyembuhan ulser traumatik rongga mulut dengan menggunakan gel alginat *Sargassum sp.*

#### Manfaat Bidang Ilmu

Mendukung pengembangan riset lintas disiplin dalam bidang biomaterial, ilmu penyakit mulut, dan farmakologi klinis.



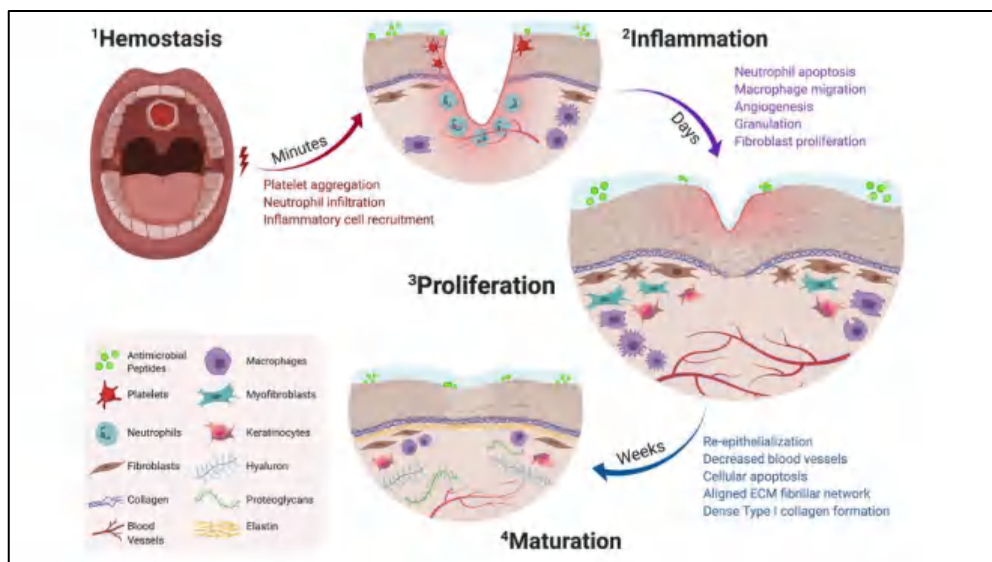
## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Oral Ulser

Oral ulser merupakan salah satu lesi yang paling sering ditemukan pada rongga mulut. Ulser di definisikan sebagai kehilangan jaringan epitel yang menyebabkan diskontinuitas permukaan mukosa dan meluas hingga ke lamina propria.<sup>1</sup> Etiologi ulser dapat bervariasi dan sebagian besar disebabkan oleh trauma mekanis. Oral ulser ditandai dengan adanya defek atau kerusakan yang menetap pada integritas epitel rongga mulut, disertai dengan hilangnya jaringan ikat di bawahnya dalam berbagai derajat, sehingga menghasilkan tampilan seperti kawah (*crateriform*).<sup>2</sup> Prevalensi terjadinya ulser sebesar 25% dari populasi di dunia. Ulserasi yang paling sering ditemukan pada beberapa kasus di masyarakat adalah ulkus traumatik dan SAR (Stomatitis Aphthous Recurrent). Ulser traumatik disebabkan oleh adanya riwayat trauma, sedangkan SAR dapat timbul dengan sendirinya dan disebabkan oleh banyak faktor serta sifatnya rekuren. Gambaran klinis ulser traumatik berupa ulser yang berwarna putih kekuningan, terasa nyeri, dan dikelilingi oleh daerah eritematous.<sup>3,4</sup> Ulser traumatik dapat disebabkan oleh faktor lokal, seperti trauma mekanik dari sayap gigi tiruan lengkap yang tidak pas, pemakaian piranti orthodonti, restorasi yang tidak sesuai bentuk anatomis disertai dengan menggunakan bahan amalgam dan patahan dari protesa juga dapat berpengaruh, serta makanan yang bertekstur tajam dan keras yang dapat melukai mukosa. Ulser traumatik dapat sembuh dalam beberapa minggu dengan menghilangkan faktor penyebab, selain itu penyembuhan ulkus dapat dibantu dengan pemberian obat dan tetap menjaga kebersihan mulut serta asupan gizi.<sup>5</sup> Ulser traumatik pada rongga mulut dapat berdampak signifikan terhadap kualitas hidup seseorang karena menyebabkan nyeri hebat yang mengganggu fungsi penting seperti makan, bicara, dan menelan, serta menimbulkan stres psikologis yang dapat mengurangi interaksi sosial dan produktivitas. Secara umum, terapi ulser ini dimulai dengan mengidentifikasi dan menghilangkan faktor penyebab (seperti trauma mekanis dari gigi atau alat ortodonti), kemudian dilanjutkan dengan perawatan suportif seperti penggunaan kortikosteroid topikal, obat kumur antiseptik, dan suplemen nutrisi untuk mempercepat penyembuhan. Permasalahan utama yang muncul apabila ulser tidak sembuh dalam waktu lebih dari dua minggu adalah kemungkinan berkembangnya keganasan, seperti karsinoma sel skuamosa, serta risiko infeksi sekunder dan luka kronis yang dapat menyebabkan gangguan estetika maupun fungsional.<sup>6,7</sup>

Ulser dapat disebabkan oleh trauma mekanis, infeksi, stres, hingga penyakit sistemik. Secara patofisiologi, ulser dimulai dengan kerusakan epitel, diikuti infiltrasi neutrofil, makrofag, dan pelepasan mediator proinflamasi (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ).<sup>8</sup> Penyembuhan luka terjadi melalui beberapa fase yang berbeda namun saling terkait, termasuk fase hemostasis, inflamasi, proliferasi dan maturasi.<sup>9</sup> Tujuan utama penyembuhan luka setelah cedera adalah untuk memulihkan kontinuitas dan fungsi jaringan. Pada prinsipnya, ulser traumatik akan sembuh pada hari ke-7 hingga ke-10 apabila jaringan yang hilang dapat diganti. Ulser traumatik dinyatakan sembuh dinilai berdasarkan faktor histopatologis yaitu penutupan luka inflamasi dan penutupan dermis yang dapat dilihat secara klinis melalui pengurangan diameter luka dan tanpa rasa nyeri.





**Gambar 1.** Tahap penyembuhan ulser intraoral dan remodelling mukosa oral. Setelah terjadi ulser, jalur hemostatis dimulai untuk mencegah perdarahan berlebihan di lokasi ulser (2-1). Pada beberapa hari setelah ulser, fase peradangan mencapai puncaknya ditandai oleh debridement neutrofil dan sekresi sitokin peradangan yang dimediasi oleh makrofag (2-2). Dalam waktu seminggu, fase proliferasi mendorong terjadinya migrasi fibroblas, meningkatkan jaringan vaskular melalui angiogenesis, dan mempercepat migrasi makrofag (2-3). Setelah migrasi fibroblas, jaringan di sekitar ulser mulai melakukan re-epitelisasi dan mematangkan melalui jaringan kolagen fibrilar yang padat dan teratur (2-4)

(Sumber: Toma AI, Fuller JM, Willett NJ, Goudy SL. Oral wound healing models and emerging regenerative therapies. *Transl Res.* 2021;236:17–34. doi:10.1016/j.trsl.2021.06.003) <sup>10</sup>

Secara fisiologis, penyembuhan ulser berlangsung melalui fase inflamasi, proliferasi, dan remodeling, yang sangat dipengaruhi oleh aktivitas matriks ekstraseluler (ECM), fibroblas, dan re-epitelisasi permukaan luka.

Tahap penyembuhan luka yang pertama adalah hemostasis. Ketika terjadi luka, tubuh segera memulai proses hemostasis untuk menghentikan pendarahan. Kerusakan pada endotel pembuluh darah mengaktifkan sistem kekebalan tubuh dan mengekspos ECM yang memicu aktivitas trombosit lokal. Trombosit melepaskan berbagai zat biologis seperti media vasoaktif, sitokin, dan faktor pertumbuhan yang mengatur respon inflamasi dan perbaikan jaringan. Pembuluh darah mengalami vasokonstriksi untuk mengurangi aliran darah, sementara trombosit membentuk sumbatan awal yang diperkuat oleh fibrin, membentuk gumpalan yang menutup luka. Gumpalan ini juga berfungsi sebagai ECM sementara (fibro-fibronectin) yang mendukung migrasi sel epitel dan fibroblas, memfasilitasi proses penyembuhan jaringan. <sup>10</sup>

Tahap kedua adalah fase inflamasi. Setelah fase hemostasis awal, luka mengalami infiltrasi inflamasi yang segera sebagai respons terhadap chemokine di era. (Gambar 1.2) Respons inflamasi mencapai puncaknya dalam 24 - 48 jam cedera dan dapat berlangsung hingga seminggu. Pada fase inflamasi dapat lebih sedikit sitokin residensial, pembuluh darah yang berkurang, dan kan fibroblas lokal yang cepat di dasar luka. Untuk merombak matriks ringan baru, debris dan patogen harus dihilangkan yang dimediasi oleh sel



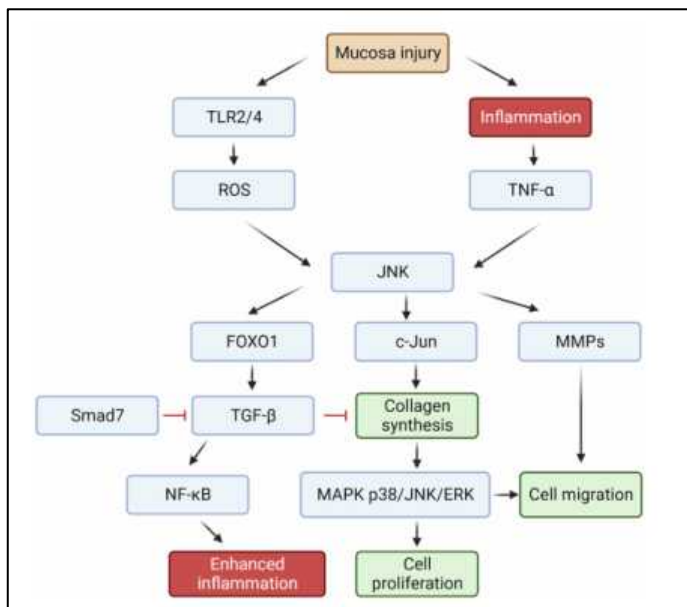
imun. Neutrofil adalah yang pertama bermigrasi ke lokasi luka untuk membersihkan komponen ECM yang rusak dan mengeluarkan protease seperti metalloproteinase matriks (MMP). Selanjutnya, selama fase inflamasi awal, neutrofil memulai suatu rangkaian sekresi sitokin dan faktor pertumbuhan untuk merekrut sel-sel imun lainnya, termasuk monosit, yang membantu memulai re-epitelialisasi. Setelah area luka bebas dari mikroba, neutrofil keluar dari area luka melalui ekstrusi, apoptosis, dan fagositosis. Dalam kasus penyembuhan luka yang terganggu atau berkepanjangan, neutrofil secara abnormal bertahan selama fase inflamasi yang berkepanjangan, menciptakan keadaan luka kronis melalui produksi protease yang terus-menerus. Sekitar 48 hingga 72 jam setelah cedera, monosit bermigrasi ke luka dan berdiferensiasi menjadi makrofag, yang menjadi jenis sel dominan selama fase inflamasi penyembuhan luka—terutama melalui polarisasi makrofag M1 yang 'pro-inflamasi'. Makrofag mensekresi sitokin termasuk interleukin-1, interleukin-6, *Fibroblast Growth Factor* (FGF), *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF), *Epidermal Growth Factor* (EGF), dan *Transforming Growth Factor  $\beta$*  (TGF- $\beta$ ) yang mengatur migrasi sel keratinosit dan fibroblas ke tempat luka. Selama fase inflamasi akhir, makrofag memimpin penyembuhan proliferaatif melalui polarisasi makrofag M2 "anti-inflamasi" dan terus mensekresikan sitokin regeneratif seperti interleukin-10; makrofag M2 membantu meningkatkan sitokin "anti-inflamasi" endogen dan menurunkan sitokin "pro-inflamasi" yang sebelumnya disekresikan di dekat luka. Setelah menghilangkan patogen yang dimediasi sel imun, terdapat peningkatan permeabilitas pembuluh darah dan kebocoran transudat dari kapiler, yang mengarah ke fase proliferasi.<sup>10,11</sup>

Tahap ketiga adalah fase proliferasi. Fase ini berlangsung hingga tiga minggu sebagai respon terhadap sitokin regeneratif dan faktor pertumbuhan. Selamat tahap ini, re-epitelisasi mulai terjadi dari tepi luka. (Gambar 1-3). Ciri khas tahap ini adalah pembentukan pembuluh darah baru dan perkembangan jaringan granulasi. Jaringan yang sangat tervascularisasi ini menggantikan gumpalan fibrin sebelumnya. Faktor pertumbuhan regeneratif, seperti FGF, EGF, dan VEGF, yang diproduksi oleh makrofag M2, berperan dalam remodeling jaringan granulasi. Selain itu, fibroblas yang direkrut oleh makrofag membantu pembentukan matriks ekstraseluler (ECM). ECM yang baru terbentuk terdiri dari asam hialuronat, kolagen tipe I dan III, serta fibronektin. Setelah migrasi, fibroblas berdiferensiasi menjadi miofibroblas, yang memulai proses kontraksi luka. Hal ini menandai berakhirnya fase proliferasi dan dimulainya fase maturasi.<sup>10,11</sup>

Tahap terakhir adalah tahap maturasi. Fase ini dimulai sekitar tiga minggu dan bisa berlangsung hingga dua tahun pasca cedera (Gambar 1-4). Sebagai fase akhir dan terpanjang dari penyembuhan luka, jaringan granulasi berfungsi sebagai perancah sementara, memfasilitasi migrasi fibroblas dan sel-sel lain ke lokasi luka dan remodeling ECM yang baru. Selain itu, jaringan granulasi menunjukkan peningkatan fibronektin, kolagen tipe III, elastin, proteoglikan, dan asam hialuronat yang lebih tinggi dibandingkan dengan ECM dewasa. Dan jaringan granulasi baru memiliki kadar air yang lebih tinggi dan kepadatan yang lebih rendah. Banyak protease, termasuk MMP, dalam mengatur keseimbangan antara degradasi dan deposisi ECM. Seiring waktu, jika fibroblas dan sebagian makrofag mengalami apoptosis, protein matriks lainnya tidak teratur dan diendapkan akan berikatan silang oleh fibroblas. Matriks ekstraseluler bertransformasi menjadi kolagen tipe I yang lebih luas. Sel-sel yang tersisa, seperti keratinosit dan makrofag, terus ikut serta



dalam remodeling matriks ekstraseluler. Pada akhirnya, dengan bantuan sel dan sitokin, lokasi cedera secara bertahap kembali ke keadaan homeostasis.<sup>10,11</sup>



**Gambar 2.** Jalur persinyalan terkait ulser oral

(Sumber: Pan Z, Zhang X, Xie W, Cui J, Wang Y, Zhang B, Du L, Zhai W, Sun H, Li Y, Li D. Revisited and innovative perspectives of oral ulcer: from biological specificity to local treatment. *Front Bioeng Biotechnol.* 2024;12:1335377. doi:10.3389/fbioe.2024.1335377.)<sup>11</sup>

## 2.2 Matriks Ekstraseluler

Semua jaringan dan organ mengandung campuran komponen seluler dan non-seluler, yang membentuk jaringan yang terorganisir dengan baik yang disebut Matriks Ekstraseluler (ECM). ECM mengatur fisiologi seluler, pertumbuhan, kelangsungan hidup, diferensiasi, dan adhesi untuk mengontrol morfogenesis jaringan, perkembangan, dan homeostasis. ECM merupakan matriks yang tidak mengandung sel, kaya protein, yang penting untuk dukungan struktural dan keterikatan sel.<sup>12</sup>

ECM secara langsung memodulasi aspek perilaku sel, termasuk adhesi, proliferasi, migrasi, dan kelangsungan hidup. Sedangkan secara tidak langsung melibatkan sel yang merangsang sekresi protease ekstraseluler dan memodulasi ketersediaan faktor pertumbuhan. ECM juga berperan dalam memodulasi penyembuhan luka dengan mengatur jalur sinyal biokimia dan biomekanik.<sup>13</sup>

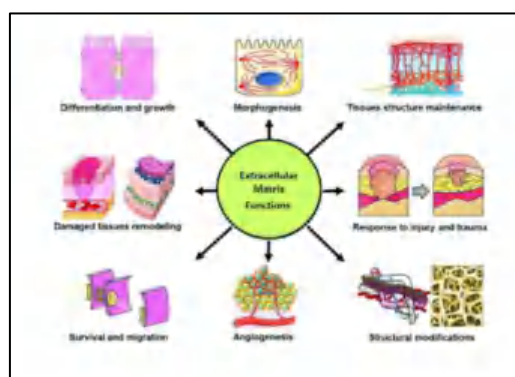




**Gambar 3.** Matriks Ekstraseluler secara Umum

(Sumber: Frantz C, Stewart KM, Weaver VM. The extracellular matrix at a glance. J Cell Sci. 2010 Dec 15;123(Pt 24):4195-200. doi: 10.1242/jcs.023820. PMID: 21123617; PMCID: PMC2995612)<sup>13</sup>

ECM terdiri dari dua kelas utama makromolekul: proteoglikan (PG) dan protein berserat. Protein berserat utama dalam ECM adalah kolagen, elastin, fibronectin, dan laminin. Meskipun pada dasarnya, ECM terdiri dari air, protein, dan polisakarida, setiap jaringan memiliki ECM dengan komposisi dan topologi yang unik yang dihasilkan selama perkembangan jaringan melalui biokimia dan biofisika yang dinamis dan timbal balik antara berbagai komponen seluler (misalnya epitel, fibroblas, adiposit, elemen endotelial) dan mikro lingkungan seluler dan protein yang berkembang. Memang, komposisi fisik, topologis, dan biokimia dari ECM tidak hanya spesifik untuk jaringan, tetapi juga secara heterogen. Adhesi sel ke ECM dimediasi oleh reseptor ECM, seperti integrin, reseptor domain diskoin, dan sindekan.<sup>13</sup>



**Gambar 4.** Fungsi dari Matriks Ekstraseluler

Joshi S, Kaushik M, Agarwal M, Daruka M. Extracellular matrix: A regenerative lentistry. IP Int J Periodontol Implantol 2023;8(2):65-70<sup>14</sup>

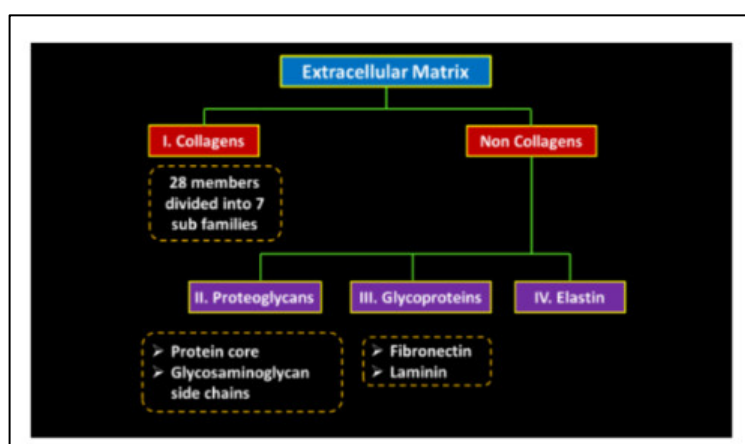


**Tabel 1.** Daftar Protein yg ditemukan pada ECM, persentasi komposisi dan fungsinya

Protein	Percent Composition	Function(s)
Collagen(s)	50-90	Synthesized by fibroblasts. Gives structural and tissue integrity, aids in epidermal/dermal differentiation.
Elastin	0.6-7.9	Creates an intricate network for structural support allowing for elasticity of tissue.
Fibronectin	<1.0	Involved in wound healing including platelet spreading and leukocyte migration to injured tissue(s). Aids in promotion of elastin deposition and mechanical strength of ECM.
Laminin	<1.0	A glycoprotein that is a part of the basal lamina, aids in cellular signaling.
Vitronectin	<1.0	A glycoprotein involved in hemostasis and cellular adhesion during tissue damage.
Tenascin	<1.0	Glycoprotein family that aids in cellular migration adhesions and cell proliferation.

(Sumber: Diller, R.B.; Tabor, A.J. The Role of the Extracellular Matrix (ECM) in Wound Healing: A Review. *Biomimetics* 2022,7,87. <https://doi.org/10.3390/biomimetics7030087>)<sup>12</sup>

Dua protein yang paling umum ditemukan dalam ECM alami adalah kolagen dan elastin. Kolagen adalah protein yang paling umum ditemukan dalam ECM. Ini terdiri dari sekitar 50–90% dari integumen. Kolagen terutama disintesis oleh fibroblas dan ada banyak variasi kolagen. Kolagen tipe I adalah bentuk dominan pada orang dewasa, sementara kolagen tipe III adalah yang paling banyak terdapat selama perkembangan kehamilan. Elastin terdiri dari 0,6–7,9% dari ECM dermal tergantung pada lokasi anatomi, jenis kelamin, dan usia. Protein lain yang ditemukan di ECM termasuk laminin, fibronectin, vitronectin, dan tenascin, serta proteoglikan dan glikosaminoglikan (GAG) yang membentuk 3–5% dari ECM.<sup>12</sup>

**Gambar 5.** Komponen dari Matriks Ekstraseluler

Joshi S, Kaushik M, Agarwal M, Daruka M. Extracellular matrix: A regenerative lentistry. *IP Int J Periodontol Implantol* 2023;8(2):65-70)<sup>14</sup>



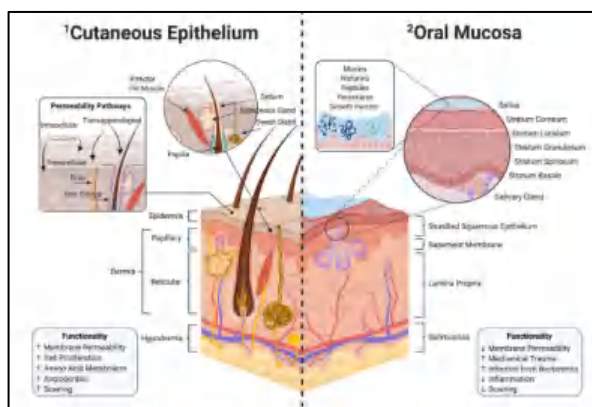
**Tabel 2.** Peran Matriks Ekstraseluler (ECM) dalam penyembuhan ulser

Aspek	Peran
<b>Struktur dan dukungan</b>	ECM menyediakan substrat bagi migrasi dan adhesi sel (epitel, fibroblas, makrofag), penting untuk pembentukan jaringan baru.
<b>Reservoir Growth Factors</b>	ECM menyimpan dan mengatur pelepasan growth factors seperti TGF- $\beta$ , VEGF, FGF yang mempercepat re-epitelisasi dan angiogenesis.
<b>Pengaturan Inflamasi</b>	ECM memodulasi respons inflamasi melalui interaksi dengan sel imun dan regulasi sitokin pro/anti-inflamasi (seperti IL-1, TNF- $\alpha$ ).
<b>Angiogenesis</b>	ECM mendukung pembentukan pembuluh darah baru di area luka melalui aktivasi VEGF dan integrin.
<b>Remodeling Jaringan</b>	Enzim seperti MMP dan TIMP bekerja di ECM untuk membongkar jaringan rusak dan membentuk ECM baru (proses remodeling).
<b>Perlindungan terhadap Infeksi</b>	Struktur ECM membantu membentuk penghalang fisik awal terhadap invasi mikroba di rongga mulut yang basah dan terkontaminasi.
<b>Respons terhadap Lingkungan</b>	ECM mendukung kestabilan mikro-lingkungan luka dalam kondisi ekstrem rongga mulut: saliva, suhu, pH, dan gerakan mekanis.

(Sumber: Schultz GS, Wysocki A. Interactions between extracellular matrix and growth factors in wound healing. *Wound Repair Regen.* 2009;17(2):153–62. doi:10.1111/j.1524-475X.2009.00466.x.)<sup>15</sup>

### 2.3 Struktur dan Fungsi Mukosa Oral versus Epitel Kutaneus

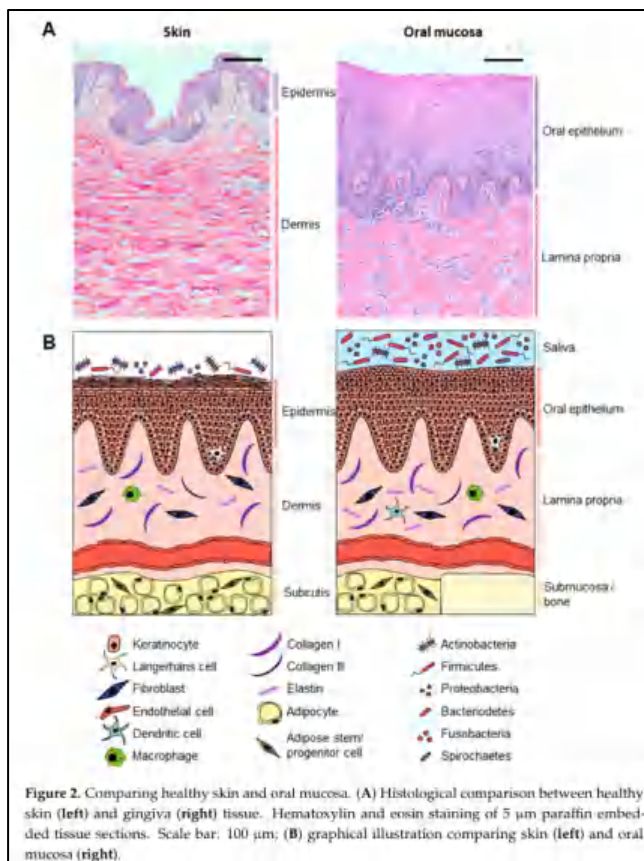
Mukosa oral dan epitel kutaneus merupakan dua jenis jaringan epitel yang memiliki peran vital dalam menjaga integritas dan fungsi tubuh manusia. Meskipun keduanya berasal dari epitel skuamosa bertingkat, perbedaan lingkungan, fungsi fisiologis, dan adaptasi struktural menyebabkan karakteristik histologis dan fungsional yang sangat berbeda.<sup>16</sup> Mukosa oral dirancang untuk menghadapi gesekan mekanis, paparan kimia, dan mikroorganisme dalam kondisi lembap, sementara epitel kutaneus atau kulit berfungsi sebagai pelindung utama tubuh terhadap faktor eksternal seperti sinar ultraviolet, patogen, dan kehilangan cairan.<sup>17</sup> Pemahaman mendalam mengenai struktur dan fungsi masing-masing jaringan ini sangat penting dalam bidang kedokteran, kedokteran gigi, dan biologi sel, terutama dalam konteks regenerasi jaringan, penyembuhan luka, dan respons imun lokal.<sup>18</sup>



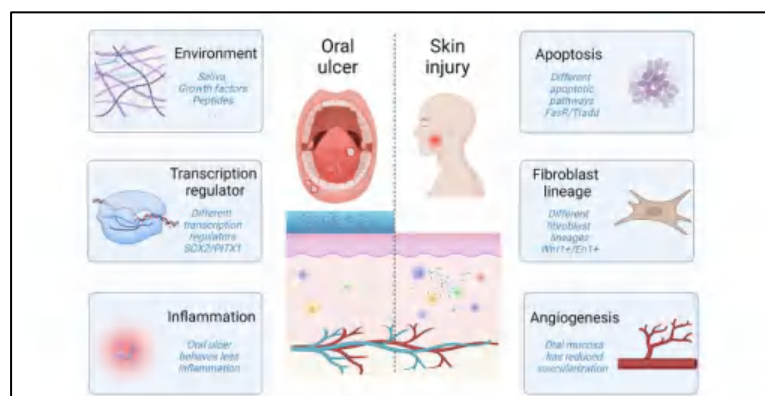
3. Representasi grafis perbedaan struktural dan fungsional antara epitel kutaneus dan mukosa oral

Tomita AI, Fuller JM, Willett NJ, Goudy SL. Oral wound healing models and emerging e therapies. *Transl Res.* 2021;236:17–34. doi:10.1016/j.trsl.2021.06.003)<sup>10</sup>





**Gambar 7.** Perbandingan Gambaran Histologis Mukosa Oral dan Kulit yang Sehat (Sumber: Waasdorp, M.; Krom, B.P.; Bikker, F.J.; van Zuijlen, P.P.M.; Niessen, F.B.; Gibbs, S. The Bigger Picture: Why Oral Mucosa Heals Better Than Skin. *Biomolecules* 2021, 11, 1165. <https://doi.org/10.3390/biom11081165>)<sup>19</sup>



**Gambar 8.** Perbandingan antara oral ulser dan luka pada kulit (Sumber: Pan Z, Zhang X, Xie W, Cui J, Wang Y, Zhang B, Du L, Zhai W, Sun H, Li Y and Li D. A critical review of the current status, diagnosis, treatment, prevention, and innovative perspectives of oral ulcer: from biological specificity to local front. *Bioeng. Biotechnol.* 12:1335377. doi: 10.3389/fbioe.2024.1335377)<sup>11</sup>

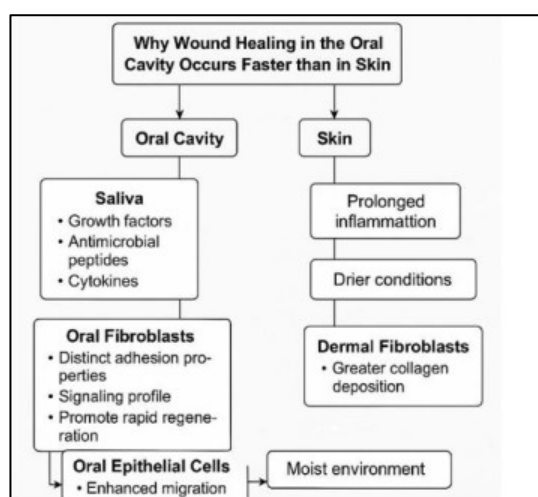


**Tabel 3.** Perbandingan Penyembuhan Luka pada Mukosa Oral dan Kulit

Aspect	Oral Wound Healing	Skin Wound Healing
Healing Speed	Faster	Slower
Fibroblast Proliferation	Higher proliferation	Lower proliferation
Fibrosis/Scarring	Minimal scarring	More prominent scarring
Inflammatory Response	Lower and more regulated	Stronger and prolonged
Dominant Macrophage Type	M2 macrophages (anti-inflammatory)	M1 macrophages (pro-inflammatory)
Epithelial Cell Migration	Enhanced migration and proliferation	Slower and more restricted
Presence of Moist Environment	Present (due to saliva)	Absent or minimal
Saliva Components	Rich in growth factors (EGF, VEGF, TGF- $\beta$ )	Limited external growth factor sources
Growth Factor Activity	Accelerated by saliva growth factors	Less responsive due to dry environment
Antimicrobial Support	Supported by histatins, lysozyme, IgA	Less support; higher infection risk
Cytokine Profile	Anti-inflammatory (e.g., IL-10)	Pro-inflammatory (e.g., IL-1 $\beta$ , IL-6)
Angiogenesis Support	Promoted by VEGF in saliva	Less effective angiogenic response

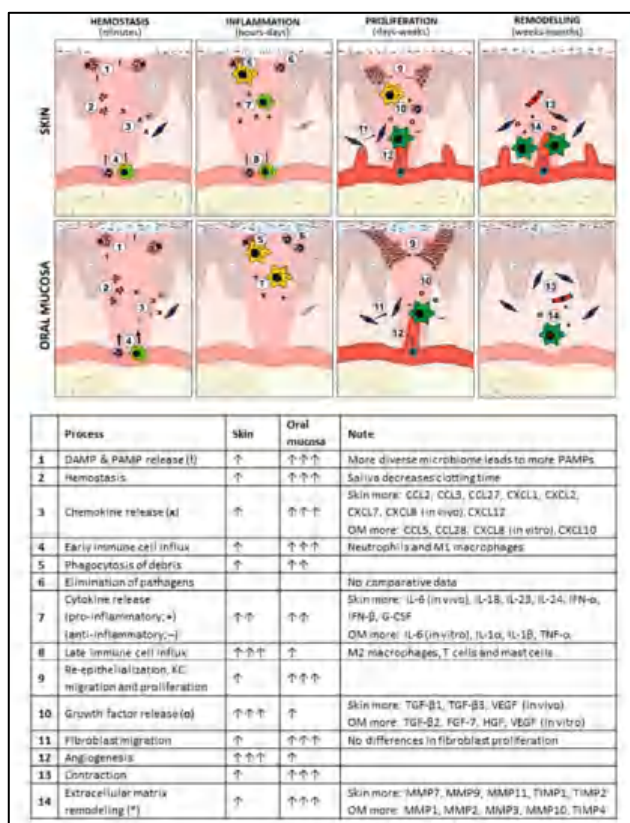
(Sumber: Roeslan MO, Wulansari S, Tazkia RH. Jurnal Kedokteran Gigi Terpadu. 2025 Jul;7(1):52-7. doi:10.25105/jkgt.v7i1.23878)<sup>20</sup>

Saliva merupakan cairan biologis kompleks yang memiliki peran krusial dalam penyembuhan luka oral. Kandungannya meliputi mucin, enzim, peptida antimikroba, sitokin, dan faktor pertumbuhan seperti EGF, VEGF, dan TGF- $\beta$ , yang mendukung proliferasi sel, angiogenesis, serta modulasi respon imun. Saliva juga menciptakan lingkungan lembap yang optimal bagi migrasi sel epitel dan fibroblas, mempercepat re-epitelisasi, serta menurunkan risiko infeksi melalui mekanisme antimikroba. Kombinasi efek biologis ini menjadikan saliva sebagai komponen alami penting dalam homeostasis mukosa oral dan sebagai dasar pengembangan terapi luka berbasis biomimetik.<sup>20</sup>



**gambar 9.** Perbedaan penyembuhan luka pada kulit dan mukosa mulut  
Roeslan MO, Wulansari S, Tazkia RH. Jurnal Kedokteran Gigi Terpadu. 2025 Jul;7(1):52-7. doi:10.25105/jkgt.v7i1.23878)<sup>20</sup>





**Gambar 10.** Perbedaan antara mukosa oral dan kulit selama penyembuhan luka. (Sumber: Waasdorp, M.; Krom, B.P.; Bikker, F.J.; van Zuijlen, P.P.M.; Niessen, F.B.; Gibbs, S. The Bigger Picture: Why Oral Mucosa Heals Better Than Skin. *Biomolecules* 2021, 11, 1165. <https://doi.org/10.3390/biom11081165>)<sup>19</sup>

Terapi konvensional yang umum digunakan adalah kortikosteroid topikal seperti triamcinolone acetonide, yang bekerja menghambat proses inflamasi. Namun, penggunaan jangka panjang kortikosteroid dapat menyebabkan efek samping lokal seperti kandidiasis, atrofi mukosa, dan gangguan flora normal rongga mulut.<sup>21</sup> Oleh karena itu, diperlukan terapi alternatif berbasis bahan alami yang aman, biokompatibel dan tetap efektif dalam mendukung proses penyembuhan luka. Salah satu bahan alami yang memiliki potensi besar dalam bidang regenerasi jaringan adalah alginat, polisakarida anionik yang diekstraksi dari dinding sel rumput laut cokelat, termasuk genus *Sargassum*. karena memiliki efek antiinflamasi dan cenderung tidak menimbulkan efek samping, serta harga yang relatif lebih murah dan mudah diperoleh.<sup>1, 22</sup>

## 2.4 Rumpun Laut Cokelat (*Sargassum Sp.*) Taksonomi dan deskripsi *Sargassum sp.*



*Sargassum* adalah genus ganggang cokelat (Phaeophyceae) yang termasuk dalam kelas Sargassaceae. Genus ini memiliki peran penting secara ekologis dan ekonomi, dengan banyak spesiesnya yang tersebar di perairan laut tropis dan subtropis di seluruh dunia.<sup>23</sup>

### Klasifikasi Taksonomi

Tingkatan	Taksonomi
Kingdom	Protista
Divisi (Phylum)	Phaeophyta
Kelas (Class)	Phaeophyceae (ganggang cokelat)
Ordo (Order)	Fucales
Famili (Family)	Sargassaceae
Genus	<i>Sargassum</i>

### Spesies Umum *Sargassum*

Genus *Sargassum* memiliki ratusan spesies, beberapa yang umum digunakan untuk penelitian antara lain: *Sargassum polycystum*, *Sargassum cristaefolium*, *Sargassum muticum* dan *Sargassum ilicifolium*.

### Karakteristik *Sargassum* sp.

*Sargassum* sp. struktur tubuh terdiri dari thallus, dengan daun-daun pipih dan gelembung udara (pneumatocyst) yang membantu mengapung.

Mengandung polisakarida seperti alginat yang berperan sebagai bahan utama pembuatan gel dan bahan biomaterial.<sup>24</sup>



**Gambar 11.** *Sargassum* Sp.

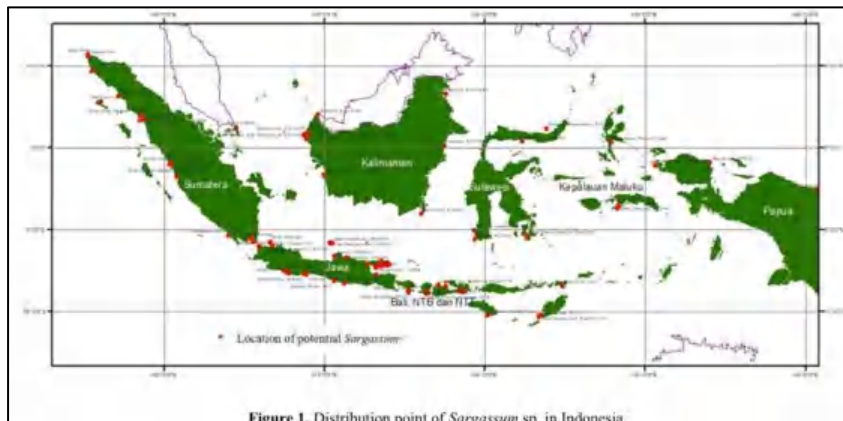
(Sumber: Handayani S., cipto U., Nuraidah., Indrastiwi P., & Achmad F. 2020. Identification of Macro-Algae Species in Sindangkerta Beach, Tasikmalaya District: an Effort to Explore The Biodiversity of Indigenous Species. Journal of Tropical Biodiversity. 1 (1): 1-14)<sup>25</sup>

Indonesia sebagai Negara kepulauan dengan jumlah 17.504 pulau dan panjang garis pantai mencapai 81.000 km memiliki potensi sangat besar bagi pengembangan komoditi rumput laut yang saat ini adalah salah satu komoditi yang memiliki nilai ekonomi yang tinggi untuk dimanfaatkan dalam berbagai inovasi produk.

Luas indikatif lahan yang dapat dimanfaatkan untuk budidaya komoditas rumput laut mencapai 769.452 ha yang membentang dari sabang hingga merauke. an data KKP (Kementrian Kelautan dan Perikanan) RI tahun 2008, apabila an dimanfaatkan maka akan diperoleh kurang lebih 32 juta ton rumput laut tahun. Beberapa jenis rumput laut Indonesia yang sudah sejak dahulu ngkan adalah *Euchema* sp., *Hypena* sp., *Gracilaria* sp., *Gelidium* sp., dan



*Sargassum sp.* Salah satu hasil pengolahan rumput laut cokelat (*Sargassum sp.*) yang banyak digunakan untuk keperluan industri adalah sodium alginat.<sup>26</sup>



**Gambar 12.** Distribusi *Sargassum Sp* di Indonesia

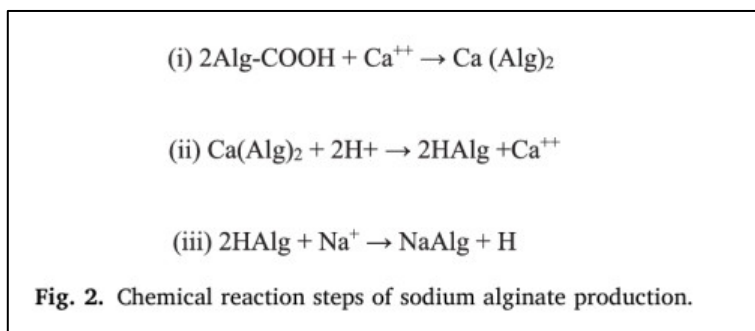
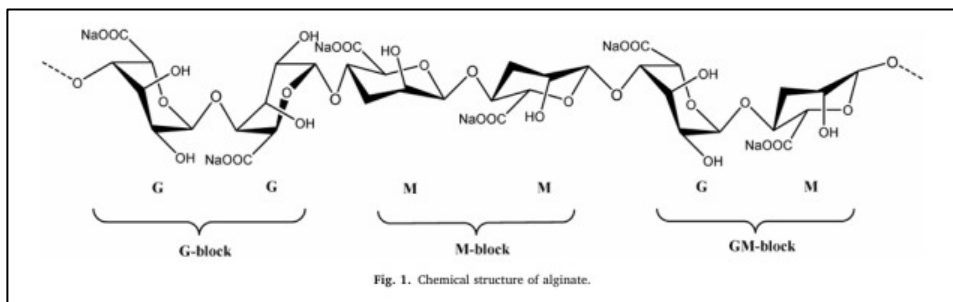
(Sumber: Cokrowati N, Junaidi M, Affandi RI, Sumsanto M, Muahiddah N, Anggraini ID, et al. The distribution, habitat characteristics, and bioenergy potential of *Sargassum sp.* in Indonesia. *Int J Des Nat Ecodyn.* 2024;19(6):2049–62. doi:10.18280/ij dne.190621)<sup>27</sup>

## 2.5 Alginat dari *Sargassum sp.*

Alginat merupakan polisakarida alami yang diekstraksi dari rumput laut cokelat seperti *Sargassum sp.*, yang dikenal memiliki sifat biokompatibel dan biodegradable. Alginat dapat membentuk hidrogel yang mampu menyerap eksudat luka dan menjaga kelembaban di sekitar luka sehingga mendukung proses penyembuhan. Gel alginat juga dapat berperan sebagai matriks scaffold yang memfasilitasi migrasi sel dan proliferasi fibroblas serta membantu pembentukan kolagen baru. Ekstrak *Sargassum sp.* diketahui mengandung senyawa bioaktif yang memiliki aktivitas antiinflamasi, antioksidan, dan antibakteri, yang dapat mempercepat penyembuhan luka<sup>29</sup>

Alginat bermuatan negatif (anionic) umumnya diperoleh dari dinding sel alga cokelat kelas *Phaeophyceae*, termasuk *Ascophyllum nodosum*, *Laminaria hyperborea*, *Laminaria digitata*, *Laminaria japonica*, dan *Macrocystis pyrifera*, serta dari beberapa strain bakteri, misalnya *Acetobacter* dan *Pseudomonas spp.* Meskipun dapat diproduksi dari sumber bakteri, secara komersial alginat lebih banyak tersedia dari alga dalam bentuk garam natrium (sodium alginate, SA). Alginat merupakan biopolimer linier yang tersusun dari residu 1,4- $\beta$ -D-mannuronic acid (M-blocks) dan 1,4- $\alpha$ -L-guluronic acid (G-blocks), yang tersusun dalam urutan identik (MM, GG) atau heterogen (MG). Kation divalen, misalnya  $Ba^{2+}$  dan  $Ca^{2+}$ , dapat dengan cepat membentuk sistem egg-box dengan G-block untuk menghasilkan hidrogel alginat melalui proses gelasi.<sup>29</sup>





**Gambar 13.** Struktur Kimia dan Tahapan Reaksi Kimia dari Produksi Sodium Alginat  
(Sumber: Khan MAA, Hasan MM, Hossain MK, et al. Extraction and characteristic properties analyses of sodium alginate derived from *Sargassum oligocystum*. *Next Mater.*2025 ;6:100417).<sup>30</sup>

Alginat adalah biopolimer yang banyak digunakan untuk aplikasi rekayasa jaringan, khususnya dalam penyembuhan luka. Selama berabad-abad, alginat telah digunakan sebagai aditif makanan; karena itu dianggap sebagai polimer yang biokompatibel. Alginat memiliki aplikasi dalam regenerasi jaringan dan penghantaran bioaktif karena sifatnya yang dapat terdegradasi (biodegradable) dan larut perlahan dalam cairan biologis bila diikat silang (cross-linked) dengan kation yang dapat dipertukarkan. Laju degradasi ini dapat diatur dengan mengontrol proses oksidasi dan mengurangi berat molekul alginat. Komposit berbasis alginat digunakan untuk penyembuhan luka dan regenerasi jaringan lunak, tujuannya untuk meningkatkan kapasitas dan karakteristik material alginat agar dapat beradaptasi dengan berbagai aplikasi biomedis. Ion kalsium dilepaskan ketika kalsium alginat yang tidak larut dalam air bersentuhan dengan eksudat luka, melalui mekanisme pertukaran ion kalsium dengan ion natrium dalam cairan tubuh. Proses ini membantu mencapai hemostasis (penghentian perdarahan). Serat berbasis sodium alginat dapat menyerap eksudat dalam jumlah besar dan berubah menjadi gel seperti hidrogel, yang berfungsi menjaga kelembaban pada permukaan luka.<sup>28</sup>

## 2.6 Keunggulan Gel Dibandingkan Serbuk

Pada akhir 1800-an, kata "Gel" diciptakan untuk menggambarkan bahan semisolid tertentu yang berdasarkan pada sifat fisiologis daripada komposisi molekul.



Teori gel klasik, ada tiga jenis pelarut yaitu pelarut yang bebas dan bergerak, pelarut yang terikat pada pelarut, biasanya melalui ikatan hidrogen dan sebuah pelarut yang berada dalam struktur jaringan. Proporsi dari tiga bentuk pelarut dalam jaringan ditentukan oleh konsentrasi polimer, dan afinitas pelarut terhadap jaringan menentukan perpanjangan koil acak. Koil polimer yang meregang dan

membentuk ikatan silang antarmolekul akan meningkatkan kemampuan gel untuk berinteraksi dengan pelarut, sehingga afinitas pelarut pun meningkat.<sup>31</sup>

### **Keunggulan Gel** <sup>32</sup>

#### **Kemudahan Aplikasi**

Gel mudah dioleskan secara merata di permukaan kulit, memberikan kenyamanan dan efisiensi penggunaan.

Serbuk cenderung berhamburan, sulit dikontrol, dan bisa menyebabkan iritasi jika tidak diformulasikan dengan baik.

Keuntungan sediaan gel adalah mudah merata jika dioleskan pada kulit, memberi sensasi dingin, memiliki penyerapan yang baik, tidak menimbulkan bekas, dan mudah digunakan.

#### **Stabilitas Fisik dan Estetika**

Gel memiliki viskositas yang stabil, tidak mudah berubah bentuk, dan lebih tahan terhadap degradasi mikroba jika diformulasikan dengan benar.

Serbuk lebih rentan terhadap kelembapan dan bisa menggumpal atau rusak bila tidak disimpan dengan baik.

Studi menunjukkan bahwa gel dengan gelling agent seperti HPMC memiliki stabilitas fisik yang baik dan tidak mempengaruhi homogenitas serta pH gel.

#### **Efektivitas Penghantaran Zat Aktif**

Gel memungkinkan pelepasan zat aktif secara lebih terkontrol dan efisien ke kulit atau jaringan target.

Serbuk memerlukan pelarut atau media lain untuk bisa diserap tubuh.

Sediaan gel dapat meningkatkan efektivitas dan kenyamanan dalam penggunaannya secara topikal.

#### **Sensasi Sensorik yang Lebih Nyaman**

Gel memberikan sensasi dingin dan lembap saat digunakan, yang disukai dalam produk kosmetik dan farmasi.

Serbuk bisa terasa kering atau kasar di kulit

(Sumber: Ramdhan T, Ching SH, Prakash S, Bhandari B. *Trends Food Sci Technol.* 2020;106:150–9.)<sup>32</sup>

### **Keuntungan Penggunaan Obat Topikal** <sup>31</sup>

Metabolisme cepat pertama dapat dihindari

- Praktis dan mudah digunakan
- Penghentian obat dapat dilakukan dengan mudah jika diperlukan
- Obat dapat dikirim langsung ke lokasi yang tepat dengan spesifisitas tinggi
- Ketidakcocokan saluran pencernaan dapat dihindari



1 pasien dapat ditingkatkan

gunakan penggunaan obat dengan waktu paruh biologis yang pendek dan terapeutik yang terbatas

### **Penggunaan Obat Topikal** <sup>31</sup>

bahan tambahannya dapat menyebabkan iritasi kulit atau dermatitis

- Beberapa obat memiliki permeabilitas rendah melalui kulit
- Obat dengan ukuran partikel besar lebih sulit diserap melalui kulit
- Reaksi alergi mungkin terjadi
- Obat yang mengiritasi atau menyebabkan sensitisasi kulit tidak cocok untuk rute ini.

Terapi konvensional yang umum digunakan adalah kortikosteroid topikal seperti triamcinolone acetonide, yang bekerja menghambat proses inflamasi. Namun, penggunaan jangka panjang kortikosteroid dapat menyebabkan efek samping lokal seperti kandidiasis, atrofi mukosa, dan gangguan flora normal rongga mulut.<sup>19</sup> Oleh karena itu, diperlukan terapi alternatif berbasis bahan alami yang aman, biokompatibel dan tetap efektif dalam mendukung proses penyembuhan luka. Salah satu bahan alami yang memiliki potensi besar dalam bidang regenerasi jaringan adalah alginat, polisakarida anionik yang diekstraksi dari dinding sel rumput laut cokelat, termasuk genus *Sargassum*.<sup>20</sup> Pengobatan alternatif yang digunakan dalam menyembuhkan ulkus traumatikus adalah *Sargassum sp.* karena memiliki efek antiinflamasi dan cenderung tidak menimbulkan efek samping, serta harga yang relatif lebih murah dan mudah diperoleh.<sup>1</sup> Penilaian terhadap penyembuhan ulser secara histologis dapat dilakukan melalui pewarnaan Hematoksin-Eosin (H&E), yang memungkinkan visualisasi jaringan epitel, fibroblas, dan struktur kolagen sebagai bagian dari ECM. Melalui analisis ini, efektivitas terapi dapat diukur lebih komprehensif, tidak hanya secara klinis, namun juga secara mikroskopis.<sup>33</sup>

Berdasarkan uraian di atas, penelitian ini ingin mengevaluasi pengaruh pemberian gel alginat 2 % dari *Sargassum sp.* terhadap penyembuhan ulser traumatik rongga mulut tikus putih dibandingkan kelompok kontrol dan kelompok terapi standar (triamcinolone acetonide), dengan fokus pada analisis matriks ekstraseluler secara histologis.



## Kerangka Teori

