

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Recurrent Aphthous Stomatitis (RAS), *Recurrent Aphthous Ulcers* (RAU), *Cancer Sores* adalah ulkus yang sembuh dan muncul kembali setelah satu periode waktu tertentu dan termasuk penyakit inflamasi dari mukosa oral.^{1,2} Istilah *aphthous* dalam kedokteran diambil dari bahasa Yunani *aphtha* yang berarti ulserasi. RAS dapat ditemukan di seluruh dunia dan dikarakteristikkan dengan beberapa ulkus berbentuk bulat yang berulang dengan tepi yang jelas dan eritem serta dasar keabuan atau kekuningan.³ Secara umum, RAS mempengaruhi 25% dari populasi dunia.⁴ RAS umumnya terjadi pada dekade kedua dalam kehidupan. Onset RAS kebanyakan muncul pada masa kanak-kanak. Etiopatogenesis RAS hingga saat ini belum sepenuhnya dimengerti, tetapi faktor utama yang dikaitkan dengan RAS termasuk faktor genetik, kelainan hematologis dan imunologis, serta faktor lokal, seperti trauma dan merokok.^{1,5}

RAS merupakan suatu proses inflamasi, sehingga pada RAS juga dapat ditemukan tanda-tanda inflamasi berupa merah, bengkak, panas, nyeri dan hilangnya fungsi jaringan. Inflamasi sendiri merupakan respon lokal dari jaringan tubuh mamalia terhadap trauma dan sebagai mekanisme pertahanan tubuh untuk mencegah penyebaran dari agen trauma dan mengeliminasi sel serta jaringan nekrosis.⁶ Pada RAS, tanda-tanda inflamasi yang dapat terlihat adalah adanya

ulkus yang dikelilingi daerah eritema dan disertai rasa sakit yang sedang hingga parah.⁵

Kebanyakan pasien RAS memiliki antara satu sampai enam lesi setiap serangan. Serangan RAS umumnya terjadi beberapa kali dalam kurun waktu setahun. RAS menyebabkan gangguan pada sebagian besar pasien dengan RAS yang ringan, tetapi dapat sangat menyakitkan untuk pasien dengan RAS yang parah. Pasien dengan RAS yang parah mungkin memerlukan rawat inap untuk mendapatkan nutrisi dan pengobatan dengan kortikosteroid sistemik.⁵

Kortikosteroid secara signifikan mengurangi manifestasi dari inflamasi, yaitu rubor, tumor, calor, dan *tenderness* yang umum muncul pada daerah inflamasi. Namun, penggunaan kortikosteroid jangka panjang dapat menyebabkan beberapa efek samping, seperti penurunan pertumbuhan pada anak-anak, *glaucoma*, meningkatkan risiko infeksi karena penyembuhan luka yang tidak sempurna, *hirsutism*, peningkatan nafsu makan, gangguan emosional, ulkus peptik, hipertensi, dan edema perifer.⁷

Tanaman andaliman, dikenal sebagai *lemon pepper* secara Internasional, memiliki nama latin *Zanthoxylum acanthopodium* DC. Andaliman secara tradisional digunakan dalam masakan batak, khususnya di Sumatra Utara, serta obat untuk mengobati diare dan sakit perut. Meskipun ekstrak buah andaliman berpotensi digunakan sebagai suplemen makanan dan obat herbal untuk menyembuhkan inflamasi, tetapi pemanfaatan obat herbal dalam pelayanan kesehatan harus dapat dipertanggungjawabkan keamanan dan khasiat atau efektivitasnya dengan dilengkapi bukti sesuai klaim.^{8,9}

Pelarut yang digunakan untuk proses pembuatan ekstrak adalah pelarut yang baik (optimal) untuk senyawa kandungan yang berkhasiat atau aktif. Pelarut yang baik (optimal) berarti senyawa dapat terpisah dari bahan dan kandungan lainnya sehingga ekstrak hanya mengandung sebagian besar senyawa yang diinginkan. Faktor utama dalam pemilihan pelarut adalah selektivitas, kemudahan bekerja dan proses dengan cairan tersebut, ekonomis, ramah lingkungan dan keamanannya. Cairan pelarut pada prinsipnya harus memenuhi syarat kefarmasian. DepKes menyatakan bahwa hingga saat ini, pelarut yang diperbolehkan adalah air dan alkohol.¹⁰

Khasiat obat herbal pada kondisi tertentu harus dibuktikan secara ilmiah melalui uji klinik.⁹ Namun, sebelum uji klinik dapat dilakukan, harus dilakukan uji preklinik yang merupakan studi biomedik yang tidak dilakukan pada subjek manusia, meliputi pengujian *in vivo* dan *in vitro* pada hewan.¹¹ Metode pemeriksaan inflamasi secara *in vitro* pada hewan dapat berupa UV *erythema* pada marmot, permeabilitas vaskular, edema telinga pada mencit yang diinduksi *oxazolone*, edema telinga pada tikus dan mencit dengan minyak *croton*, edema tungkai pada tikus, pemeriksaan radang pleura dan teknik *granuloma pouch*.⁶

Berdasarkan latar belakang tersebut, akan dilakukan penelitian mengenai uji efektivitas ekstrak etanol buah andaliman (*Zanthoxylum acanthopodium* DC) terhadap edema pada tikus wistar betina secara *in vivo*.

1.2 Identifikasi Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah disebutkan diatas, penulis ingin mengetahui :

- 1) Apakah pemberian ekstrak etanol buah andaliman (*Zanthoxylum acanthopodium* DC) mengurangi edema pada tikus wistar betina?
- 2) Berapa dosis ekstrak etanol buah andaliman (*Zanthoxylum acanthopodium* DC) yang paling efektif mengurangi edema pada tikus wistar betina?

1.3 Maksud dan Tujuan Penelitian

1.3.1 Maksud Penelitian

Maksud penelitian ini adalah untuk mencari obat komplementer alternatif untuk mengatasi edema di rongga mulut terutama akibat RAS.

1.3.2 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efektivitas ekstrak etanol buah andaliman (*Zanthoxylum acanthopodium* DC) dalam mengurangi edema pada tikus wistar betina dan dosis ekstrak etanol buah andaliman (*Zanthoxylum acanthopodium* DC) yang paling efektif mengurangi edema pada tikus wistar betina.

1.4 Manfaat

1.4.1 Manfaat Akademis

Penelitian uji efektivitas ekstrak etanol buah andaliman (*Zanthoxylum acanthopodium* DC) terhadap edema pada tikus wistar betina secara *in vivo* ini berguna untuk memperoleh data awal untuk membantu penelitian lanjutan dan mengembangkan ilmu kedokteran gigi, khususnya dalam bidang penyakit mulut.

1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian uji efektivitas ekstrak etanol buah andaliman (*Zanthoxylum acanthopodium* DC) terhadap edema pada tikus wistar betina secara *in vivo* diharapkan dapat menghasilkan obat alternatif dengan efektivitas yang setara atau lebih tinggi dibandingkan kortikosteroid.

1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis

1.5.1 Kerangka Pemikiran

Sariawan merupakan lesi di rongga mulut yang umum terjadi pada beberapa individu dalam kehidupan sehari-hari. Sariawan dalam istilah kedokteran disebut sebagai *Recurrent Aphthous Stomatitis* (RAS) karena dapat terjadi berulang kali dan pada bagian mana saja di kavitas oral yang disertai rasa sakit.¹² RAS merupakan kondisi inflamasi ulseratif dari mukosa rongga mulut. Banyak penelitian epidemiologis mengonfirmasi insidensi RAS lebih tinggi pada individu dengan status sosioekonomi tinggi. Selain itu, perempuan juga memiliki risiko lebih tinggi mengalami penyakit ini dibandingkan laki-laki.¹ Pada kasus RAS

ringan dan tidak mengancam nyawa, terjadi penyembuhan dalam waktu 10-14 hari tanpa perawatan. Etiologi RAS hingga saat ini belum diketahui secara pasti, tetapi terdapat beberapa faktor predisposisi yang diduga memainkan peran penting, yaitu faktor lokal, alergi, bakteri, status imun, haematinik, hormonal dan stres psikologis.¹²

RAS dikarakteristikan dengan perkembangan satu atau lebih ulkus dangkal kecil (kurang dari 1 cm) yang disertai selaput fibromembranosa keabuan dan dikelilingi oleh daerah eritema.⁴ RAS umumnya sangat menyakitkan dan mengganggu dalam proses mengunyah untuk beberapa hari.¹³ timbulnya rasa sakit pada RAS dapat dijelaskan melalui proses inflamasi, yaitu respon proteksi yang dimaksudkan untuk mengeliminasi penyebab awal trauma sel serta sel dan jaringan nekrosis yang disebabkan oleh kerusakan awal.¹⁴ Inflamasi menyebabkan terjadinya perubahan vaskular dan selular. Perubahan selular menyebabkan sel-sel inflamasi, terutama sel mast, melepaskan mediator inflamasi. Mediator inflamasi ini menyebabkan pembuluh darah berdilatasi, sehingga terjadi peningkatan aliran darah (hiperemia) dan menimbulkan tanda kemerahan dan panas pada daerah tersebut. Bersamaan dengan dilatasi pembuluh darah, permeabilitas vaskular juga meningkat, hal ini menyebabkan terjadinya kebocoran cairan (eksudat) yang menyebabkan pembengkakan atau edema. Seiring dengan peningkatan edema, semakin besar tekanan yang diaplikasikan pada akhiran saraf, menyebabkan timbulnya rasa sakit.¹⁵

Meskipun RAS ringan dapat sembuh dengan sendirinya, tetapi mungkin dapat mengganggu proses makan dan berbicara serta menurunkan kualitas hidup, oleh

karena itu pengobatan RAS hanya bersifat paliatif dan empiris.^{4,12} Pada kasus RAS ringan dengan dua atau tiga lesi kecil, penggunaan obat yang menutupi ulkus umumnya meringankan nyeri dan memfasilitasi penyembuhan. Pada kasus RAS yang lebih parah, sebagian besar mukosa oral mungkin tertutup ulkus besar yang dalam dan menyakitkan sehingga mengganggu dalam proses berbicara dan makan. Pengobatan RAS yang berat dapat dengan penggunaan steroid topikal potensi tinggi, seperti *fluocinonide*, *betamethasone* atau *clobetasole* yang diaplikasikan langsung pada lesi sehingga mengurangi durasi penyembuhan dan ukuran ulkus. Lesi RAS yang besar dapat juga diobati dengan injeksi steroid intralesi. Pasien dengan *apthae* mayor atau *apthae* minor yang banyak jika tidak membaik dengan pengobatan topikal, maka penggunaan pengobatan sistemik harus dipertimbangkan.⁵

Pasien RAS seringkali ditangani dengan steroid topikal berpotensi tinggi.¹⁶ Steroid topikal berpotensi tinggi yang digunakan dalam jangka waktu panjang dapat menyebabkan beberapa efek samping. Efek samping yang paling umum adalah osteoporosis akibat supresi absorpsi Ca^{2+} , inhibisi formasi tulang, dan penurunan sintesis hormon seksual. *Cushing like syndrome* (redistribusi dari lemak tubuh, bengkak pada wajah, meningkatnya pertumbuhan rambut tubuh, jerawat, insomnia, dan peningkatan selera makan) dan frekuensi terjadinya katarak juga meningkat pada kasus terdapat kortikosteroid yang berlebihan. Hiperglikemia yang disebabkan oleh penggunaan kortikosteroid yang berlebihan juga dapat berkembang dan menyebabkan diabetes mellitus. Efek samping kortikosteroid lain berupa penurunan pertumbuhan pada anak-anak, *glaucoma*,

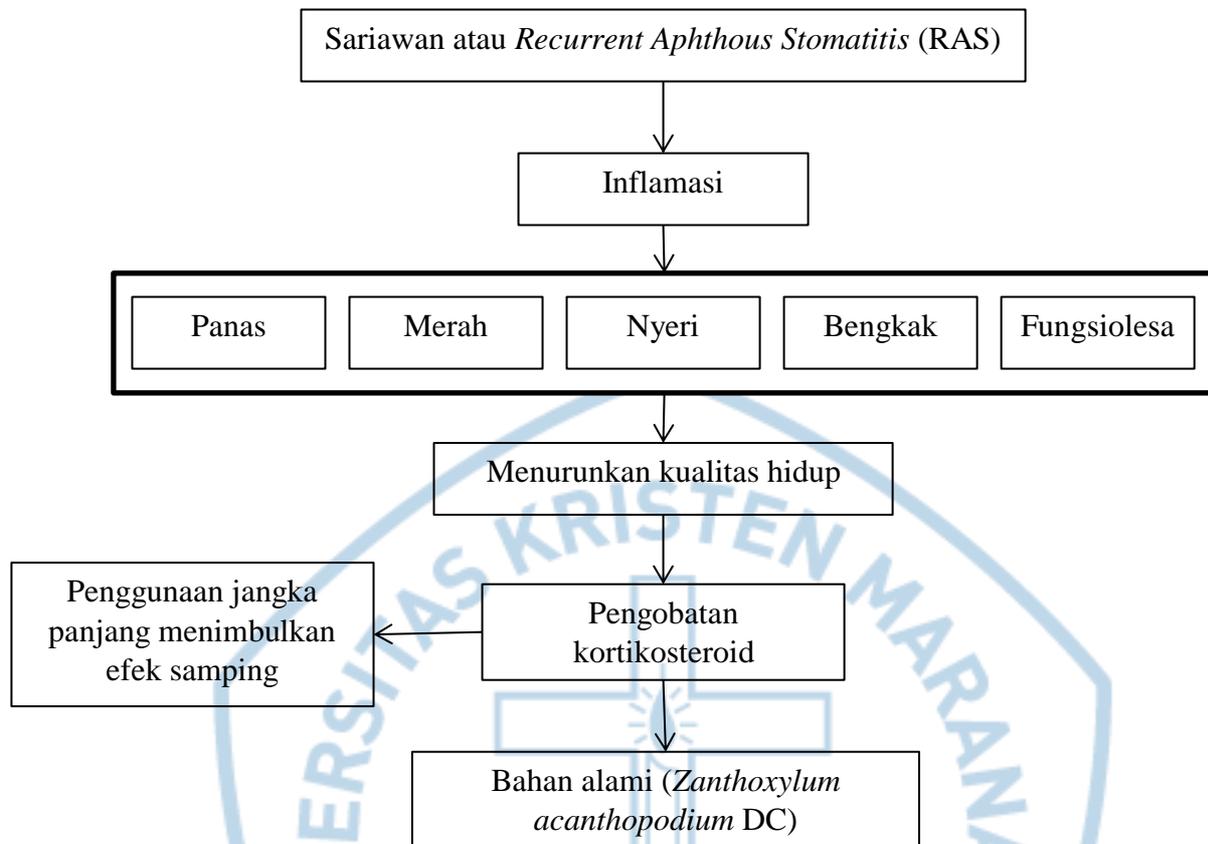
deposisi sentriferal dari lemak, osteoporosis, meningkatkan risiko dari infeksi, hirsutisme, peningkatan nafsu makan, gangguan emosional, ulkus peptik, hipertensi, edema peripheral dan hipokalemia.⁷

Efek samping dari kortikosteroid menyebabkan perubahan fokus perkembangan obat dari komponen kimia ke produk alami. Penggunaan buah dan rempah oleh penduduk asli untuk mengobati penyakit menunjukkan potensi penemuan komponen bioaktif yang ampuh tetapi aman untuk diolah menjadi obat. *Zanthoxylum acanthopodium* DC. secara tradisional digunakan untuk mengobati masalah pencernaan, asma dan bronkitis, pengurangi rasa sakit, penyakit jantung, penyakit pada mulut, gigi dan tenggorokan, serta untuk mengobati diare. Sebuah penelitian menemukan bahwa *Zanthoxylum* memiliki beberapa aktivitas biologis seperti larvisida, antiinflamasi, analgesik, antioksidan, antibiotik, hepatoprotektif, antiplasmodial, sitotoksik, antiproliferatif, antihelminik, antiviral dan antikonvulsan.¹⁷ Konstituen aktif yang diisolasi dari spesies *Zanthoxylum*, seperti *glycoprotein*, *phenylpropenoid*, *neolignan* dan *alkaloids*, memiliki sifat antiinflamasi dengan menghalangi ekspresi dari sitokin inflamasi (TNF- α , IL-1 β , dan IL-6) pada berbagai sel inflamasi secara *in vitro*. Penelitian lain juga mendukung sifat antiinflamasi *Zanthoxylum* yang secara signifikan memperbaiki ekspresi protein dan gen dari TNF- α , IL-6, MMP-9, COX-2, dan iNOS pada makrofag yang diinduksi oleh lipopolisakarida secara *in vitro*.⁸

Zanthoxylum acanthopodium DC diubah menjadi simplisia, yaitu bahan alamiah yang dipergunakan sebagai obat yang belum mengalami pengolahan apapun juga dan kecuali dikatakan lain, berupa bahan yang telah dikeringkan.

Pembuatan simplisia dilanjutkan dengan mengekstraksi, yaitu penarikan kandungan kimia yang dapat larut sehingga terpisah dari bahan yang tidak dapat larut dengan pelarut cair. Penelitian tentang efek antiinflamasi *Zanthoxylum* telah dilakukan sebelumnya dengan menggunakan pelarut etanol 70%.⁸ *Zanthoxylum acanthopodium* DC diekstraksi menggunakan etanol 70%, dimana etanol kemudian diuapkan sehingga dihasilkan ekstrak kental.¹⁰

Semua obat-obatan, baik sintetis ataupun berasal dari tanaman, secara umum harus memenuhi persyaratan umum, baik dalam hal efektivitas dan keamanannya. Bukti konkrit dari keefektifan suatu obat hanya bisa didapatkan melalui penelitian.¹⁸ Dalam penelitian ini, metode yang digunakan untuk menguji efektivitas antiinflamasi sangat beragam, salah satunya adalah dengan pengukuran edema pada tungkai tikus. Metode ini mengukur kemampuan obat antiinflamasi untuk menginhibisi edema yang dihasilkan pada tungkai tikus setelah injeksi agen inhibisi.⁶



Gambar 1.1 Skema Kerangka Pemikiran

1.5.2 Hipotesis

Berdasarkan identifikasi masalah yang pertama maka didapatkan hipotesis berupa ekstrak etanol buah andaliman (*Zanthoxylum acanthopodium* DC) mengurangi edema pada tikus wistar betina.

Berdasarkan identifikasi masalah yang kedua maka didapatkan hipotesis berupa dosis ekstrak etanol buah andaliman (*Zanthoxylum acanthopodium* DC) yang paling efektif dalam mengurangi edema pada tikus wistar betina adalah dosis tertinggi.

1.6 Metodologi Penelitian

Penelitian ini bersifat eksperimental murni laboratorium *in vivo*. Analisis data menggunakan uji statistik ANAVA (analisis dari variabel) satu arah jika data berdistribusi normal dan menggunakan uji statistik Kruskal Wallis jika data berdistribusi tidak normal, dengan $\alpha = 0,05$. Kemaknaan ditentukan berdasarkan nilai $p \leq 0,05$.

1.7 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan pada Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran Bandung dari bulan Desember 2018 sampai bulan Januari 2019.

