

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Hormon Estrogen

Hormon estrogen merupakan hormon seks yang dihasilkan oleh ovarium dan beberapa jaringan. Sebagian besar estrogen diproduksi oleh ovarium, sebagian kecil diproduksi oleh korteks adrenal dan jaringan lemak. Ada tiga jenis estrogen dalam plasma wanita yaitu ; β -estradiol, estron, dan estriol (Hall & Guyton, 2014). 17β -estradiol merupakan hormone estrogen primer yang dihasilkan oleh ovarium (Murray, dkk., 2009). Potensi β -Estradiol 12 kali lebih besar dari estron dan 80 kali lebih besar dari estriol sehingga β -estradiol dianggap sebagai estrogen utama (Hall & Guyton, 2014).

Estrogen bekerja dengan berikatan pada reseptor spesifik *Estrogen receptor* (ER) yang terdiri atas dua subtipe yaitu, ER α dan ER β . Reseptor estrogen ini terdapat pada rongga mulut termasuk pada gngiva dan berfungsi dalam maturasi epitelium gingiva (Shapiro & Freeman, 2014). Hormon estrogen memiliki fungsi sebagai anti inflamasi dengan menurunkan produksi mediator inflamasi seperti *Interleukin-1* (IL-1), *Interleukin-6* (IL-6), *Tumor Necrosis Fsector α* (TNF α) dan prostaglandin (Morishita dkk, 1999). Hal yang sama juga dikemukakan oleh Salem, Hossain, dan Nomoto, (2002) bahwa Estrogen juga berperan sebagai anti-inflamasi dengan menekan

ekspresi mediator inflamasi salah satunya TNF- α . Hormon estrogen dalam perannya sebagai anti inflamasi juga dapat mempengaruhi distribusi leukosit polimorfonuklear (PMN) perifer dengan menekan produksinya pada sum-sum tulang (Josefsson dkk, 1992). Walaupun jumlah sel PMN berkurang, estrogen dapat meningkatkan kemampuan fagositosis sel PMN (Magnusson & Einarsson, 1990).

2. Defisiensi Estrogen

Berkurangnya hormon estrogen pada tubuh seperti yang terjadi pada wanita menopause sering kali menyebabkan gangguan pada tubuh seperti; munculnya rasa panas (*hot flushes*) yang ditandai dengan kemerahan yang ekstrim pada kulit, *dyspnea*, gelisah, letih, ansietas, penurunan kekuatan dan penurunan kalsifikasi tulang di seluruh tubuh. Manifestasi yang terjadi pada rongga mulut seperti *dry mouth syndrome* dan *burning mouth syndrome* (Siregar, 2015).

Secara mikroskopis epitelium gingiva pada wanita menopause mengalami atropi (Carranza dkk, 2012). Berkurangnya kadar hormon estrogen mengakibatkan kurangnya keratinisasi epitel pada margin gingiva dan menyebabkan jaringan gingiva mudah mengalami deskuamasi (Hariri & Alzoubi, 2017). Epitel yang semakin menipis pada gingiva juga akan menyebabkan gingiva menjadi rentan terhadap iritasi dan peradangan (Grover dkk, 2014). Selain itu, defisiensi estrogen dapat menyebabkan penyakit periodontal seperti gingivitis dan periodontitis (Farronato dkk, 2012). Kondisi defisiensi

estrogen dapat memperlama penyembuhan luka dengan meningkatnya proses inflamasi dan terhambatnya proses re-epitelisasi pada luka (Saville & Hardman, 2015). Wicke dkk, (2009) dalam penelitiannya juga melaporkan bahwa terjadi penyembuhan luka yang terhambat pada pasien dengan usia 60 tahun keatas dibandingkan dengan pasien usia muda.

3. Ulkus Traumatik

Ulkus adalah kerusakan lokal yang ditandai dengan terkoyaknya jaringan epitel yang meluas melewati lapisan basal (Mendrofa & Mulawamanti, 2015). Ulkus traumatik adalah salah satu gangguan pada rongga mulut yang sering dijumpai (Regezi dkk, 2017). Secara klinis ulkus traumatik dapat berbentuk bulat, sabit, ataupun soliter, bagian dasar ulkus berwarna kekuningan dengan tepi kemerahan tanpa adanya indurasi kecuali terjadi trauma berulang (Brinbaum & Dunne, 2010). Ulkus traumatik menyebabkan rasa sakit dan terkadang juga menyebabkan kesulitan dalam berbicara dan makan (Karina dkk, 2014).

Ulkus traumatik adalah ulkus yang disebabkan oleh trauma, baik trauma fisik, mekanik, kimia dan termal. Trauma mekanik dapat terjadi akibat adanya gigi yang mengalami malposisi, mukosa rongga mulut yang tergigit dan pemakaian gigi palsu yang kurang tepat (Lync dkk, 2004). Trauma akibat iatrogenik dapat terjadi akibat instrument yang digunakan dalam kesehatan seperti pada penggunaan saliva ejector dan

rotatory instrument yang mengenai mukosa rongga mulut. Ulkus akibat zat kimia dapat terjadi akibat sifat zat yang terlalu asam atau basa sehingga dapat mengiritasi mukosa. Zat kimia juga dapat berperan sebagai alergen saat berkontak langsung dengan mukosa. Penggunaan obat kumur yang banyak mengandung alkohol seperti eugenol dan fenol dapat menyebabkan terjadinya ulkus. Trauma termal dapat disebabkan oleh konsumsi makanan dan minuman yang terlalu panas, dalam praktek kedokteran gigi dapat disebabkan oleh penggunaan bahan cetak gigi seperti *thermoplastic* (Regezi dkk, 2017).

Selain akibat trauma, ulkus traumatik juga bias disebabkan oleh kebiasaan buruk akibat masalah psikologis dan efek samping terapi radiasi pada penderita kanker (Lynch dkk, 2004). Infeksi jamur, bakteri, virus, protozoa dan kondisi sistemik seperti imun dan kondisi hormonal juga berperan dalam terjadinya ulkus traumatik sebagai faktor predisposisi, salah satu hormon yang berpengaruh adalah hormon estrogen. Kondisi defisiensi estrogen seperti pada wanita menopause menyebabkan berkurangnya keratinisasi epitel pada gingiva sehingga menyebabkan gingiva menjadi lebih rapuh (Mariotti A. , 1994; Odell & Cawson, 2017)

Secara histologis, ulkus traumatik akut ditandai hilangnya lapisan epitel dan digantikan oleh jaring-jaring fibrin dengan sel PMN yang dominan. Pada dasar ulkus, pembuluh darah kapiler mengalami dilatasi kemudian akan terbentuk jaringan granulasi. Regenerasi

epitelium dimulai pada tepi ulkus dengan diikuti pergerakan sel-sel yang berproliferasi. Pada ulkus traumatik kronis, terdapat jaringan granulasi pada dasar ulkus namun tidak ditemukan regenerasi epitel, hal ini disebabkan oleh adanya trauma berulang (Regezi dkk, 2017). Penyembuhan ulkus traumatik akut berlangsung dalam 7-14 hari dengan menghilangkan faktor penyebab dan menjaga ulkus tetap dalam keadaan bersih (Jordan & Michael, 2004).

4. Proses Perkembangan Ulkus

Karakter klinis dari ulkus dibagi menjadi empat tahap yang terdiri dari fase pre-monitori, pre-ulserasi, ulserasi dan penyembuhan (Bang dkk, 2001) :

a. Pre-monitori

Terjadi pada 24 jam pertama, ditandai dengan infiltrasi sel-sel leukosit pada epitelium kemudian mulai terjadi edema.

b. Pre-ulserasi

Fase ini terjadi pada 18-72 jam pertama. Fase ini ditandai dengan rasa sakit yang meningkat, eritema dan makula serta papula yang terlokalisir.

c. Ulserasi

Fase ini terjadi beberapa hari hingga 2 minggu. Fase ini ditandai dengan lapisan fibromembranous yang menyelimuti papula.

d. Penyembuhan

Penyembuhan terjadi pada hari ke-4 hingga hingga hari ke-35.

Ulkus akan tertutup oleh epitelium.

Menurut Cavalcante dkk, (2011) Pada fase awal setelah terjadinya cedera, sel PMN terutama neutrofil akan melakukan fagositosis pada area yang mengalami jejas. Faktor kemotaksis neutrofil dan monosit diaktifkan selama terjadinya peradangan, kemudian setelah menjalankan tugasnya, neutrofil akan mengalami apoptosis. Setelah tiga hari terjadinya jejas akan terjadi proses proliferasi pembuluh darah dan migrasi sel fibroblast. Walaupun sel neutrofil meandakan peradangan akut namun keberadaannya dalam waktu lama pada daerah ulkus akan menyebabkan peradangan kronis dan tertundanya penyembuh.

5. Ekstrak Tepung Tempe Kedelai Sebagai Terapi Pengganti Hormon Estrogen

Fitoestrogen adalah zat kimia pada tumbuhan yang dapat digunakan sebagai alternatif terapi hormon estrogen (Khalid, 2009). Isoflavon adalah fitoestrogen yang banyak ditemukan pada poduk olahan kedelai. Fitoestrogen mampu berikatan dengan reseptor estrogen, $ER\alpha$ maupun $ER\beta$ (Moriera dkk, 2014). Tetapi afinitas fitoestrogen terhadap reseptor estrogen (ER) lebih rendah dibandingkan dengan estrogen, sehingga dibutuhkan fitoestrogen dalam jumlah besar untuk dapat berperan seperti estrogen (Utami dkk, 2017) . Isoflavon sebagai fitoestrogen tidak hanya dapat berikatan

dengan reseptor estrogen, tetapi juga mampu berperan sebagai antioksidan, antikanker, antimikrobia, dan anti-inflamasi (Rodriguez-Roque dkk, 2013). Ekstrak tepung tempe kedelai kaya akan kandungan genistein. Genistein merupakan derivat isoflavon yang dapat membantu proses penyembuhan luka, salah satunya dengan berperan sebagai anti-inflamasi (Xu dkk, 2016). Genistein dapat berperan sebagai anti-inflamasi dengan menurunkan beberapa mediator inflamasi seperti TNF- α dan IL-6, selain itu juga dapat menurunkan migrasi sel neutrofil pada jaringan sekitar luka (Emmerson dkk, 2010).

Tempe adalah salah satu olahan kedelai yang dikenal sejak berabad-abad lalu sebagai makanan tradisional Indonesia. Proses pembuatan tempe adalah dengan fermentasi oleh kapang (jamur) tempe. Tempe merupakan makanan yang banyak mengandung isoflavon (Ramayulis & Susianto, 2013). Jamur yang sering digunakan dalam pembuatan tempe adalah *Rhizopus oligosporus*. Proses fermentasi pada produk berbahan kacang kedelai akan meningkatkan kadar isoflavon (Borges, dkk., 2016). Penelitian yang dilakukan oleh Irsan, dkk. (2015) menunjukkan bahwa kandungan Isoflavon dalam tepung tempe lebih tinggi dibandingkan dengan tepung tahu. Hasil dari penelitian ini menunjukkan kandungan genistein (isoflavon) dalam 100 g tepung tempe adalah 50.56 mg, sedangkan pada 100 g tepung tahu hanya 19.92 mg. Primiani, (2013) dalam penelitiannya pada tikus yang telah diovariectomi menemukan bahwa fitoestrogen dalam

tepung tempe kedelai berpotensi sebagai terapi pengganti hormon estrogen alami dibuktikan dengan adanya proliferasi dinding endometrium, myometrium dan proliferasi kelenjar uterina.

B. Landasan Teori

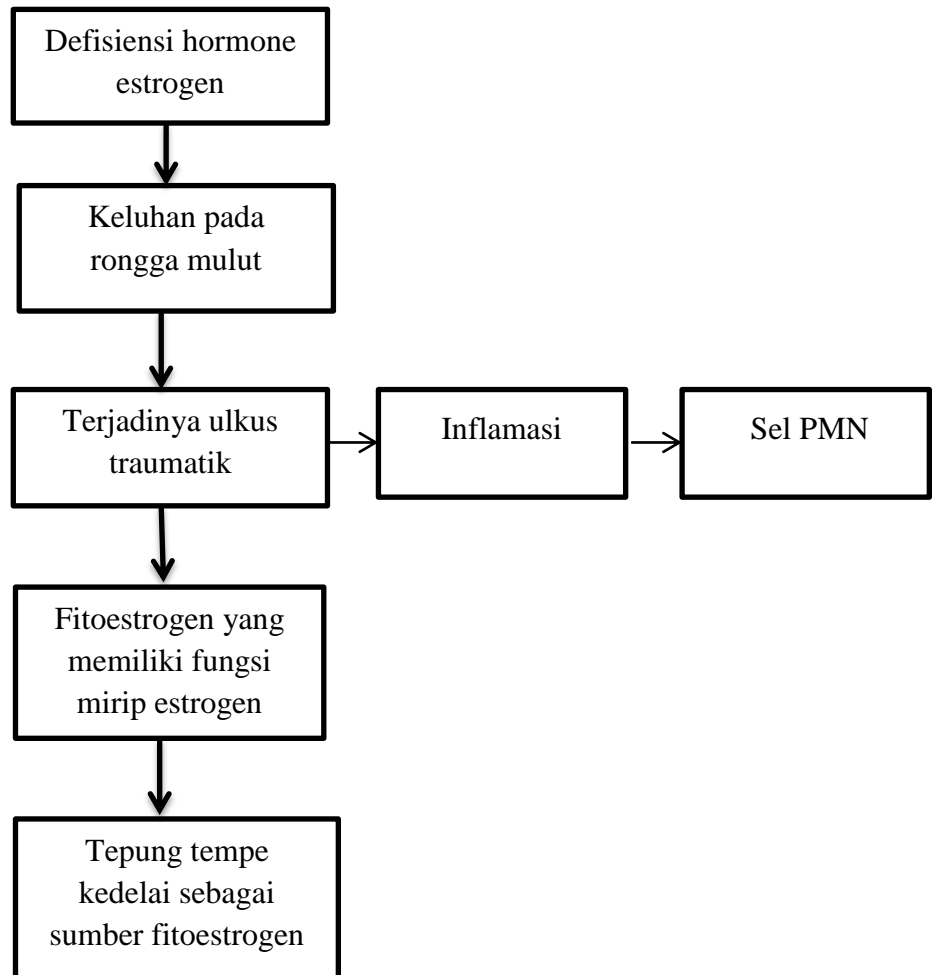
Hormon estrogen merupakan hormon utama yang diproduksi oleh ovarium. Hormon estrogen bekerja dengan berikatan pada reseptor spesifik yaitu ER α dan ER β . Berkurangnya kadar hormon estrogen terutama 17 β -estradiol seperti yang terjadi pada wanita menopause menyebabkan beberapa masalah kesehatan, termasuk masalah pada rongga mulut seperti *dry mouth syndrome*, periodontitis dan gingivitis. Pada gingiva terdapat *Estrogen Receptor* (ER). Hormon estrogen sendiri berfungsi dalam epitelisasi gingiva, sehingga berkurangnya hormon estrogen menyebabkan gingiva menjadi lebih mudah iritasi.

Ulkus traumatik adalah salah satu gangguan pada rongga mulut yang sering dijumpai. Ulkus traumatik adalah dapat disebabkan oleh trauma baik trauma mekanik, kimiawi dan termal. Terjadinya ulkus traumatik pada rongga mulut didukung pula dengan faktor hormonal seperti kondisi defisiensi estrogen. Ulkus traumatik, menyebabkan rasa sakit, terkadang juga menyebabkan kesulitan dalam berbicara dan makan.

Fitoestrogen banyak terdapat pada tumbuhan dan kacang-kacangan, salah satunya adalah kacang kedelai. Fitoestrogen memiliki struktur kimia yang mirip dengan estrogen sehingga dapat menggantikan fungsi estrogen tubuh dengan berikatan pada reseptor estrogen. Isoflavon

merupakan salah satu fitoestrogen yang banyak terkandung dalam produk olahan kacang kedelai seperti Tempe. Selain bisa berikatan dengan RE, isoflavon juga dapat berperan sebagai anti-inflamasi, antioksidan, antikanker dan antimikrobia.

C. Kerangka Konsep



D. Hipotesis

Hipotesis dalam penelitian ini adalah ekstrak tepung tempe memiliki pengaruh terhadap jumlah sel PMN ulkus traumatik tikus *Sprague dawley* yang mengalami defisiensi estrogen.