

Efek Pemberian Kurkumin terhadap Peningkatan Pembentukan Kolagen pada Soket Gigi Tikus Wistar Pasca Pencabutan

(The Effect of Curcumin Administration to Increase the Collagen Formation on Wistar Rat's Post Extraction Tooth Sockets)

Shelvina Ayu Damayanti, Budi Yuwono, Dwi Merry Christmarini Robin
Jurusan Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember (UNEJ)
Jln. Kalimantan 37, Jember 68121
E-mail: DPU@unej.ac.id

Abstrak

Latar belakang. Pada proses penyembuhan luka diawali pembentukan matriks jaringan. Beberapa produk alami seperti kurkumin yang berasal dari rimpang kunyit maupun temulawak, terbukti dapat mempercepat proses penyembuhan luka melalui pembentukan kolagen. **Tujuan.** Mengetahui peran kurkumin dalam pembentukan kolagen dan untuk mengetahui perbedaan pembentukan kolagen berdasarkan variasi lama pemberian. **Metode.** Penelitian eksperimental dengan menggunakan 20 ekor tikus dibagi dalam kelompok kontrol (K) dan perlakuan (P). Setelah pencabutan gigi molar satu bawah kiri, kelompok K diberi 0,5 ml larutan *placebo* dan kurkumin 9mg/0,5ml *saline* untuk kelompok P, 1x per hari, intra gastrik. Dekaputasi dilakukan pada hari ke-7 dan ke-14 masing-masing 5 ekor tikus. Pembuatan preparat histologis dilakukan untuk menghitung ketebalan kolagen dengan membandingkan gambaran pembentukan kolagen pada masing-masing kelompok. **Hasil.** Terdapat perbedaan ketebalan kolagen pada masing-masing kelompok, tetapi tidak terdapat perbedaan berdasarkan lama waktu pemberian kurkumin. **Kesimpulan.** Kurkumin berperan dalam pembentukan kolagen pasca pencabutan gigi melalui peningkatan stimulasi TGF β 1 dan VEGF.

Kata Kunci: Kurkumin, Penyembuhan luka, Serabut kolagen

Abstract

Background. The beginning of tissue repairing is extra cellular matrix formation. Several natural products such as curcumin that extracted from turmeric and ginger has been proved accelerated wound healing. **Purpose.** To know the role play of curcumin on collagen formation and the difference collagen formation related to variation of administration duration. **Material and Method.** Twenty samples of rats which is divided into control group (K) and treatment group (P). After extraction of the left lower molar tooth, the group K was given 0.5ml placebo and curcumin 9 mg/0.5 ml saline for group P once a day by intragastric tube. Sacrificed done on day 7 and 14 such 5 rats each group. By Histological specimen appearance the thickness of collagen formation was observed each group. **Result.** There was collagen formation different in each group, however, no different collagen formation by administration duration. **Conclusion.** The curcumin has role play in collagen formation post extraction rats' tooth socket by TGF β 1 and VEGF pathway.

Keywords: Collagen fibers, Curcumin, Wound healing

Pendahuluan

Salah satu tindakan yang dilakukan di bidang kedokteran gigi adalah pencabutan yaitu merupakan tindakan yang menimbulkan luka di soket gigi [1]. Respon dasar terhadap adanya kerusakan atau luka pasca pencabutan adalah peradangan, yang akan berlanjut ke proses repair jaringan yaitu penggantian sel mati oleh sel hidup atau jaringan fibrosa [2].

Pada proses penyembuhan luka, keberadaan serabut kolagen sangat diperlukan. Serabut kolagen ini memberikan kemampuan pada jaringan melakukan perbaikan serta pembentukan jaringan baru [3].

Beberapa tanaman telah terbukti dapat mempercepat proses penyembuhan luka, antara lain propolis, mahkota dewa, binahong, dan tanaman rimpang-rimpangan.

Kurkumin merupakan pigmen kuning yang terdapat dalam tanaman rimpang-rimpangan. Kandungan kurkumin terbesar dapat diperoleh dari rimpang kunyit dan temulawak. Sudah banyak penelitian dilakukan terhadap kurkumin yang ternyata mempunyai aktivitas biologis cukup luas diantaranya antibakteri, antioksidan, antihepatotoksik dan mempercepat penyembuhan dengan cara meningkatkan produksi TGF β -1 dalam proses penyembuhan luka[4]. TGF β -1 dapat memacu proliferasi fibroblas juga berperan serta dalam sintesis kolagen [5].

Pada proses penyembuhan luka pasca pencabutan, pembentukan serabut kolagen sangat penting untuk mendukung kekuatan jaringan pada tempat terjadinya luka, sehingga perlu dilihat apakah pemberian kurkumin dapat meningkatkan pembentukan serabut kolagen pada soket gigi tikus Wistar pasca pencabutan.

Metode Penelitian

Bahan. *Curcumin for synthesis* (merk *Schuchardt OHG 85662*) buatan Jerman, *saline* steril pH 7, ketamin (KTM 1000), *formaldehyde 10%*, asam formiat 10%, *xylol*, alkohol, *paraffin*, *meyer egg albumin*, *Trichrome Mallory*, air, balsem *Canada*.

Metode. Penelitian ini merupakan eksperimental laboratoris menggunakan *the post test only control group design* [6]. Tikus Wistar dengan berat 200–250 gram dan berumur 2–3 bulan sebanyak 20 ekor dibagi secara acak menjadi 2 kelompok yaitu 10 ekor kelompok kontrol (K) dan sisanya perlakuan (P). Kelompok tersebut kemudian dibagi lagi menjadi 2 subkelompok yaitu 5 ekor dikorbankan pada hari ke-7 dan sisanya pada hari ke-14.

Tahap pertama sebelum penelitian adalah adaptasi tikus dengan lingkungan selama 7 hari. Selanjutnya tahap perlakuan, yaitu pencabutan gigi molar satu bawah rahang kiri setelah anastesi secara general. Pencabutan dilakukan menggunakan ekskavator dan arteri klem sedemikian rupa sehingga gigi dapat terambil sempurna dengan luka minimal.

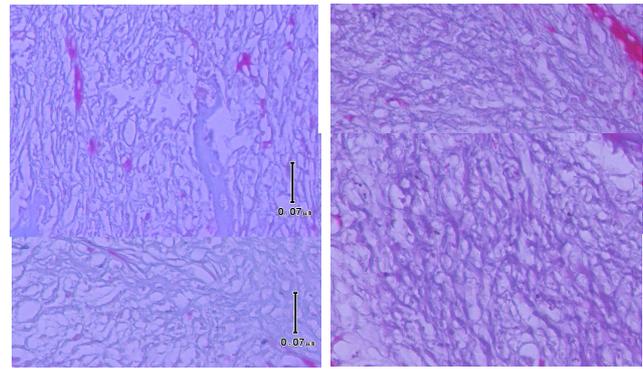
Setelah pencabutan, kelompok P diberi kurkumin dengan dosis 9 mg/200gBB yang diencerkan menggunakan 0,5ml larutan *saline*. Sedangkan kelompok K hanya diberi 0,5ml larutan *saline* secara intra gastrik menggunakan sonde lambung. Hewan coba dikorbankan 7 hari dan 14 hari setelah pencabutan. Selanjutnya pengambilan rahang bawah kiri tikus untuk tahap pembuatan preparat jaringan dan diteruskan pengecatan menggunakan pewarnaan *Trichrome Mallory*.

Data diperoleh dari pengamatan preparat histologis dengan bantuan mikroskop binokuler. Pertama-tama menentukan daerah soket menggunakan perbesaran 40x, selanjutnya menentukan daerah yang diamati menggunakan perbesaran 400x, dilihat pada daerah 1/3 apikal soket. Gambaran pada kelompok kontrol digunakan sebagai indikator menentukan ada tidaknya peningkatan pembentukan serabut kolagen. Selanjutnya peningkatan pembentukan serabut kolagen dimasukkan kriteria skor yang sudah ditentukan sebagai berikut [7].

- 0 = Tidak terjadi peningkatan pembentukan serabut kolagen (sama dengan kelompok kontrol)
- 1 = Terjadi peningkatan pembentukan serabut kolagen sedikit; apabila ketebalan serabut kolagen kurang dari lebar jarak antar serabut kolagen
- 2 = Terjadi peningkatan pembentukan serabut kolagen sedang; apabila ketebalan serabut kolagen sama dengan lebar jarak antar serabut kolagen
- 3 = Terjadi peningkatan pembentukan serabut kolagen banyak; apabila ketebalan serabut kolagen lebih lebar daripada lebar jarak antar serabut kolagen

Hasil Penelitian

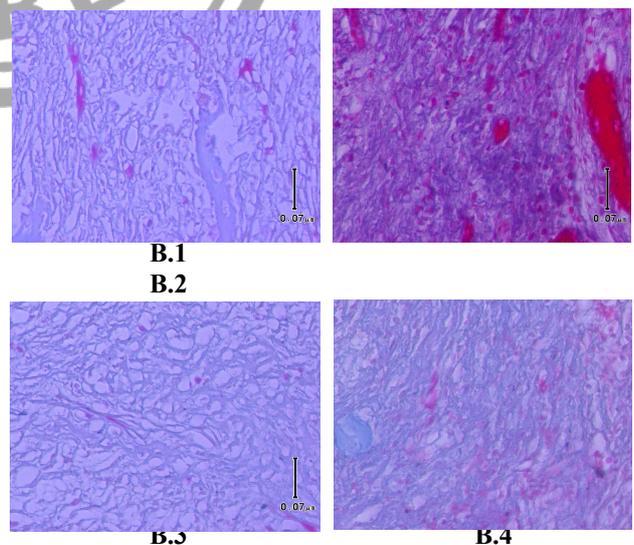
Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan didapatkan hasil sebagai berikut.



Gambar 1. Kepadatan serabut kolagen (perbesaran 400x) kelompok kontrol hari ke-7 (A.1), kelompok perlakuan hari ke-7 (A.2), kelompok kontrol hari ke-14 (A.3), kelompok perlakuan hari ke-14 (A.4).

Pada gambar 1 terlihat adanya perbedaan kepadatan serabut kolagen antara kelompok kontrol dan perlakuan baik pada pengamatan hari ke-7 maupun hari ke-14. Gambaran histologis serabut kolagen pada kelompok kontrol terlihat lebih tipis dibandingkan serabut kolagen pada kelompok perlakuan pada hari yang sama. Hal ini menunjukkan terdapat peningkatan pembentukan serabut kolagen. Setelah dilakukan pengukuran terhadap tebal dan jarak antar serabut kolagen, didapatkan hasil yaitu tebal serabut kolagen = jarak antar serabut kolagen. Artinya terjadi peningkatan pembentukan serabut kolagen kategori sedang.

Kelompok perlakuan pada hari ke-7 dan hari ke-14 tidak terlihat adanya perbedaan kepadatan serabut kolagen. Walaupun pada pengamatan hari ke-14 serabut kolagen yang terbentuk terlihat lebih tebal dibandingkan pengamatan hari ke-7 tetapi jarak antar serabut juga lebih lebar. Hal ini menunjukkan tidak terdapat peningkatan pembentukan serabut kolagen berdasarkan lama waktu pemberian kurkumin.



Gambar 2. Kepadatan serabut kolagen (perbesaran 400x) kelompok kontrol hari ke-7 (B.1),

kelompok perlakuan hari ke-7 (B.2),
kelompok kontrol hari ke-14 (B.3), dan
kelompok perlakuan hari ke-14 (B.4)

Pada gambar 2 juga terlihat adanya perbedaan kepadatan serabut kolagen antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan pada pengamatan hari ke-7 dan hari ke-14, tetapi kepadatan serabut kolagen pada kelompok perlakuan pada setiap sampel terlihat bervariasi (gambar A.2 dan B.2) pembentukan kolagen hari ke-7 dan variasi pembentukan kolagen hari ke-14 (gambar A.4 dan B.4). Serabut kolagen pada gambar B.2 dan B.4 lebih tebal dibandingkan serabut kolagen pada gambar A.2 dan A.4. Gambaran histologis serabut kolagen seperti di atas di dapatkan pada beberapa sampel perlakuan yang diamati. Hal ini menunjukkan terjadi peningkatan pembentukan serabut kolagen tetapi dalam kategori banyak yaitu tebal serabut kolagen lebih lebar daripada jarak antar serabut kolagen. Sedangkan antara kelompok perlakuan hari ke-7 dan ke-14 tidak didapatkan perbedaan kepadatan serabut kolagen. Artinya tidak terdapat peningkatan pembentukan serabut kolagen berdasarkan lama waktu pemberian kurkumin.

Pembahasan

Setelah pencabutan gigi, soket gigi pasca pencabutan yang terdiri dari tulang korteks dilapisi ligamen periodontal yang rusak dengan epitel gingiva yang berada di bagian koronal, akan terisi oleh darah yang berkoagulasi, dan proses perbaikan jaringan akan dimulai [8]. Rujukan [9] menyatakan bahwa proses perbaikan jaringan yang luka tergantung pada sirkulasi darah di daerah yang mengalami luka tersebut. Pada proses penyembuhan luka, akan terbentuk proliferasi jaringan fibroblas yang diikuti dengan pembentukan dan deposisi kolagen. Pada jaringan normal serabut kolagen dibentuk dan didegradasi dalam keadaan seimbang. Setelah terjadi luka tingkat sintesis serabut kolagen akan meningkat, kemudian proses degradasi dan penyimpanan serabut kolagen akan dilakukan untuk memberikan kekuatan dan integritas luka tanpa menimbulkan jaringan parut yang berlebihan (fibrosis)[10].

Pada pengamatan secara histologis, jika dibandingkan antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan pada pengamatan hari ke-7 dan ke-14 terlihat adanya perbedaan ekspresi pembentukan serabut kolagen, dimana pada kelompok kontrol serabut kolagen hari ke-7 sampai dengan hari ke-14 terlihat masih tipis (skor 1 s/d skor 2), sedangkan pada kelompok perlakuan mulai hari ke-7 sampai dengan hari ke-14 serabut kolagen terlihat dari agak padat sampai dengan padat (skor 2 s/d skor 3).

Pemberian kurkumin diduga berperan dalam proses pembentukan serabut kolagen pada soket pasca pencabutan. Hal tersebut sesuai dengan rujukan [11] dan [12], bahwa kurkumin mampu menstimulasi produksi faktor pertumbuhan (TGF β 1) oleh makrofag. TGF β 1 ini akan berfungsi meningkatkan migrasi dan proliferasi sel fibroblas pada daerah luka. Keberadaan fibroblas inilah yang bertanggung jawab meningkatkan produksi fibronectin dan pembentukan serabut kolagen. Selain itu TGF β 1 juga menyebabkan meningkatnya formasi jaringan granulasi pada

awal penyembuhan luka [13], hal ini terlihat pada gambaran histologis B.2 (kelompok perlakuan), terlihat jaringan granulasi dengan pembentukan kapiler-kapiler yang banyak dibandingkan kelompok kontrol hari sampai hari ke-7 (gambar B.1).

Transforming Growth factor β 1 (TGF β 1) memiliki berbagai fungsi yaitu antara lain menstimulasi pembentukan pembuluh darah, sintesis matriks ekstraselluler, inhibisi pertumbuhan sel, dan juga migrasi sel [5]. TGF β 1 memperluas ekspresi gen matriks secara spesifik dengan menghambat aktifitas produksi dan aktifitas kolagenase sehingga terjadi stimulasi deposisi kolagen [14]. Hal tersebut dapat menyebabkan terbentuknya serabut kolagen yang kuat dan matang pada luka yang diterapi dengan kurkumin [12].

Berdasarkan lama pemberian kurkumin pada proses penyembuhan luka, antara 7 hari dibanding 14 hari pemberian menunjukkan tidak terdapat perbedaan gambaran histologis kepadatan serabut kolagen. Beberapa sampel menunjukkan gambaran histologis serabut kolagen yang agak padat dan beberapa menunjukkan kolagen yang padat baik pada pengamatan hari ke-7 maupun hari ke-14. Walaupun serabut kolagen pada pengamatan hari ke-14 (gambar B.4) terlihat lebih teratur dengan vaskularisasi yang berkurang dibandingkan pengamatan hari ke-7 (gambar B.2), tetapi pembentukan serabut kolagen tidak menunjukkan terjadinya peningkatan. Hal ini diduga pada hari ke-7 maupun hari ke-14 pasca pencabutan, pembentukan matriks fibrous di soket pasca pencabutan yang terdiri dari serabut-serabut kolagen yang disebut *callus fibrous* sudah cukup, sehingga yang terjadi setelah 14 hari pasca pencabutan adalah fase maturasi jaringan [8]-[15]. Pada tahap maturasi jaringan, serabut kolagen kolagen yang dibentuk lebih terorganisir. Fase ini akan dilanjutkan ke fase penyembuhan berikutnya seiring berjalannya waktu dimana akan dibentuk *soft callus* maupun *hard callus* [13].

Hasil penelitian ini menunjukkan pemberian kurkumin secara intraoral pasca pencabutan gigi tikus dapat meningkatkan pembentukan jaringan granulasi yang diikuti dengan meningkatnya proliferasi fibroblas dan deposisi serabut kolagen baik pada hari ke-7 maupun ke-14 dibandingkan kelompok tanpa pemberian kurkumin. Akan tetapi, pemberian kurkumin selama 14 hari pasca pencabutan gigi tidak menunjukkan adanya peningkatan pembentukan serabut kolagen dibandingkan pemberian kurkumin selama 7 hari pasca pencabutan.

Kesimpulan dan Saran

Kesimpulan. Terdapat peningkatan pembentukan kolagen pada soket gigi tikus Wistar setelah pemberian kurkumin pasca pencabutan gigi. Mekanisme pembentukan serabut kolagen pada soket gigi oleh kurkumin melalui aktifitas TGF β 1, tetapi tidak terdapat peningkatan pembentukan kolagen pada soket gigi tikus Wistar berdasarkan variasi lama waktu pemberian kurkumin pasca pencabutan

Saran. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, saran yang dapat diberikan penulis yaitu hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai pertimbangan pengembangan kurkumin sebagai alternatif pengobatan luka

dalam upaya meningkatkan kesehatan gigi dan mulut, namun perlu penelitian lebih lanjut terhadap durasi waktu pemberian kurkumin yang efektif pada masa penyembuhan luka pasca pencabutan gigi

[14] Schwartz, SI, *Intisari Prinsip-prinsip Ilmu Bedah*, Edisi 6, Alih Bahasa, Linda Chandranata, Jakarta, EGC (1994)

[15] Ardhiyanto, H.B, "Proses Penyembuhan Luka Post Ekstraksi Gigi", *Stomatognatic (J.K.G)*, 4 (2), 60-65 (2007)

Ucapan Terima Kasih

Penulis menyampaikan terima kasih kepada Prof. drg. Mei Syafriadi, MD.Sc, Ph.D selaku Dosen Penguji Utama dan drg. Hengky Bowo Ardhiyanto, MD.Sc selaku Dosen Penguji Anggota atas bimbingan yang telah diberikan untuk menyempurnakan karya tulis ilmiah ini. Ucapan terimakasih juga disampaikan pada Laboran Biomedik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember yang membantu dalam pelaksanaan penelitian ini.

Daftar Rujukan

- [1] Howe, G L, *Pencabutan Gigi Geligi*, Ed.2, Alih Bahasa: Sianita, Judul Asli: *The Extraction of Teeth*, Jakarta, EGC (1995)
- [2] Lawler W, Ahmed A, Hume W J, *Buku Pintar Patologi untuk Kedokteran Gigi*, Cetakan I, Jakarta, EGC (1992)
- [3] Mawardi H, Dalimi L, Darmosumarto S, "Pengaruh Pemberian Ekstrak Propolis Secara Lokal pada Proses Pembentukan Serabut Kolagen Pasca Pencabutan Gigi marmot (*Cavia cobaya*)", *Sains Kesehatan*, 15 (2), Yogyakarta, UGM (2002)
- [4] Rukmana, R, *Kunyit*, Yogyakarta, Kanisius (1994)
- [5] Robbins, S.L, Cotran, R.S, dan Kumar, V, *Buku Ajar Patologi Robbins*, Edisi 7, Alih bahasa, Awal Prasetyo, Brahm U dan Toni P, Jakarta, EGC (2007)
- [6] Notoatmodjo, S, *Metodologi Penelitian Kesehatan*, Jakarta, Rineka Cipta (2002)
- [7] Robin, D M C, "Pengaruh Kurkuminoid terhadap Perbaikan Tulang Rawan Sendi Temporomandibula Tikus yang Terinduksi Osteoarthritis", *Stomatognatic (Jurnal Kedokteran Gigi)*, Edisi Khusus Forkinas 2, 55-59, Jember, UNEJ (2006)
- [8] Peterson, LJ, *Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery*, 3rd edition, USA, Von Hoffman Press (1998)
- [9] Nayak, BS and Pereira LM, "Catharanthus Roseus Flower Extract Has Wound-healing Activity in Sprague Dawley Rats" *Complementary & Alternative Medicine* (2006)
- [10] Fonseca RJ, Walker RV, *Oral and Maxillofacial Trauma*, 2nd Edition, Philadelphia, WB, Saunders Company (1997)
- [11] Sidhu, Singh, Thaloor, Banaudha, Patnaik, Srimal, Maheshwari. "Enhancement of wound healing by curcumin in animals" *Wound Healing Society*, 6(2), 167-77, (1998)
- [12] Suguna, Panchatcharam, Miriyala, Gayathri, "Curcumin Improves Wound Healing by Modulating Collagen and Decreasing Reactive Oxygen Species", *Molecular and Cellular Biochemistry Journal*, 290, 87-96, (2006)
- [13] Lukman, K, "Penyembuhan Patah Tulang Ditinjau dari Sudut Ilmu Biologi Molekuler", *Buletin IKABI*, 4 (1): 29-46, Jawa Barat, UNPAD (1997)