

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Estrogen

Pada wanita normal yang tidak hamil, estrogen disekresikan dalam jumlah yang signifikan hanya oleh ovarium, meskipun jumlah kecil juga disekresi oleh korteks adrenal. Estrone, dan estriol, selama sintesis, terutama progesteron dan androgen (testosteron dan androstenedion) disintesis terlebih dahulu. Kemudian, selama fase folikular dari siklus ovarium, sebelum kedua hormon awal ini dapat meninggalkan ovarium, hampir semua androgen dan sebagian besar progesteron diubah menjadi estrogen oleh enzim aromatase pada sel granulosa. Karena sel teka kekurangan thearomatase, mereka tidak dapat mengubah androgen menjadi estrogen (Hall and Guyton, 2011).

Fungsi utama estrogen adalah untuk proliferasi sel dan pertumbuhan jaringan organ seks yang berhubungan dengan pembentukan organ reproduksi. Selama masa kanak-kanak, estrogen disekresikan hanya dalam jumlah kecil, tetapi pada masa pubertas, jumlah yang dikeluarkan pada wanita di bawah pengaruh hormon gonadotropik hipofisis meningkat 20 kali lipat lebih banyak. Pada saat ini, organ-organ seks wanita berubah dari yang anak-anak menjadi orang dewasa. Ovarium, tuba falopi, uterus,

dan vagina semuanya bertambah ukuran. Genitalia eksterna membesar, dengan pengendapan lemak pada mons pubis dan labia majora dan pembesaran labia minora (Hall and Guyton, 2011).

Selain itu, estrogen mengubah epitel vagina dari sebuah kuboid menjadi tipe bertingkat, yang jauh lebih tahan terhadap trauma dan infeksi daripada epitel sel berbentuk kubus reepubertal. Infeksi vagina pada anak-anak sering dapat disembuhkan dengan pemberian estrogen hanya karena meningkatnya resistensi epitel vagina. Selama beberapa tahun pertama setelah pubertas, ukuran uterus meningkat dua kali lipat menjadi tiga kali lipat, tetapi lebih penting daripada peningkatan ukuran uterus. Perubahan yang terjadi di endometrium uterus di bawah pengaruh estrogen. Estrogen menyebabkan proliferasi stroma endometrium yang nyata dan sangat meningkatkan perkembangan kelenjar endometrium, yang nantinya akan membantu menyediakan nutrisi ke sel telur yang ditanamkan.

Secara mikroskopis epitelium gingiva pada wanita defisiensi estrogen mengalami atropi (Carranza, dkk., 2012). Berkurangnya kadar hormon estrogen mengakibatkan kurangnya keratinisasi epitel pada margina gingiva dan menyebabkan jaringan gingiva mudah mengalami deskuamasi (Hariri dan Alzoubi, 2017). Epitel yang semakin menipis pada gingiva juga akan menyebabkan gingiva menjadi rentan terhadap iritasi dan peradangan.

2. Ulkus Traumatik

Ulkus merupakan lesi yang terbentuk oleh kerusakan lokal dari jaringan epitelium. Ulkus yang terbentuk di mukosa mulut merupakan gambaran lesi oral yang sangat umum dijumpai pada kebanyakan orang di berbagai usia maupun jenis kelamin. Prevalensi terjadinya ulkus 25% dari populasi di dunia. Salah satu penyebab ulkus yang paling sering yaitu trauma. Prevalensi ulkus traumatik cukup tinggi dibandingkan lesi-lesi mulut lainnya.

Ulkus traumatik dapat terjadi karena trauma fisik, termal, maupun kimiawi. Penggunaan alat ortodontik termasuk salah satu faktor fisik yang menyebabkan ulkus traumatik. Perawatan ortodontik dengan alat cekat banyak menggunakan komponen yang dapat menimbulkan trauma pada jaringan mulut. Pembuatan alat yang kurang baik yang ditunjang oleh kurangnya pengertian dan sikap pasien yang tidak kooperatif dapat menimbulkan resiko trauma pada mukosa mulut yang akhirnya akan menimbulkan ulkus traumatik. Akibat dari timbulnya ulkus traumatik yaitu rasa nyeri, kesulitan mulut untuk beraktivitas dan ketidaknyamanan pasien yang dapat mengganggu proses perawatan.

Lesi ini ditandai dengan adanya membran fibrin purulen berwarna kekuningan yang disertai dengan timbulnya rasa nyeri. Tepi ulkus traumatik ditandai dengan area berwarna kekuningan yang dikelilingi oleh halo eritematous, namun pada beberapa kasus, tepi ulkus dapat berwarna putih karena adanya hiperkeratosis. Ulkus traumatik dapat terjadi pada

lidah, bibir, dan mukosa bukal. Selain itu, dapat juga terjadi pada gingiva, palatum, dan forniks. Lesi ini dapat sembuh dalam beberapa hari atau minggu setelah penyebab traumanya dihilangkan. Rasa nyeri akan hilang dalam waktu 3 atau 4 hari, dan akan sembuh dalam jangka waktu 10-14 hari (Regezi, dkk., 2003).

Tahap Perkembangan RAS dibagi menjadi 4 tahap yaitu:

- a. Tahap premonitori, terjadi pada 24 jam pertama perkembangan lesi. Pada waktu prodromal, pasien akan merasakan sensasi mulut terbakar pada tempat di mana lesi akan muncul. Secara mikroskopis sel-sel mononuklear akan menginfeksi epitelium dan edema akan mulai berkembang.
- b. Tahap pre-ulserasi, terjadi pada 18-72 jam pertama perkembangan lesi. Pada tahap ini, makula dan papula akan berkembang dengan tepi eritematus. Intensitas rasa nyeri akan meningkat sewaktu tahap pre-ulserasi ini.
- c. Tahap ulseratif akan berlanjut selama beberapa hari hingga 2 minggu. Pada tahap ini papula-papula akan berulserasi dan ulser itu akan diselaputi oleh lapisan fibromembranous yang akan diikuti oleh intensitas nyeri yang berkurang.
- d. Tahap penyembuhan, terjadi pada hari ke-4 hingga 35. Ulser tersebut akan ditutupi oleh epitelium (Jurge, dkk., 2006).

3. Proses Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka merupakan suatu proses yang kompleks karena adanya kegiatan bioseluler dan biokimia yang terjadi secara berkesinambungan. Penggabungan respon vaskuler, aktivitas seluler, dan terbentuknya senyawa kimia sebagai substansi mediator di daerah luka merupakan komponen yang saling terkait pada proses penyembuhan luka. Ketika terjadi luka, tubuh memiliki mekanisme untuk mengembalikan komponen-komponen jaringan yang rusak dengan membentuk struktur baru dan fungsional. Proses penyembuhan luka tidak hanya terbatas pada proses regenerasi yang bersifat lokal, tetapi juga dipengaruhi oleh faktor endogen, seperti umur, nutrisi, imunologi, pemakaian obat-obatan, dan kondisi metabolik. Proses penyembuhan luka dibagi ke dalam beberapa tahap yaitu

a. Fase Inflamasi

Fase ini ditandai dengan adanya pelepasan dari faktor prokoagulan yaitu fibrinogen, trombospondin dan fibronectin. Jaringan rusak serta platelet mulai melepaskan beberapa modulator penyembuhan luka. Netrofil dan makrofag merupakan sel inflamasi yang terlihat pada fase ini. Sel netrofil dan makrofag akan menyingkirkan jaringan yang rusak serta bakteri yang ada pada area luka.

b. Fase Proliferasi

Fase proliferasi ditandai dengan adanya migrasi dari sel fibroblas ke area luka. Sel fibroblas yang merupakan sel utama memiliki peran dalam memproduksi kolagen dan proteoglikan. Fungsi dari kolagen ialah mengembalikan integritas dan kekuatan untuk perbaikan jaringan, sedangkan fungsi dari proteoglikan adalah untuk menyimpan kelembaban. Proses neoangiogenesis yang terjadi pada fase ini menyebabkan pembentukan pembuluh darah baru yang berfungsi menyalurkan nutrisi untuk membantu perkembangan kolagen dalam perbaikan jaringan pada luka.

c. Fase Maturasi atau Fase remodeling

Fase ini merupakan fase terakhir dari perbaikan jaringan pada luka. Fase maturasi terjadi dengan adanya proses sintesis kolagen baru serta terjadinya pertukaran molekul kolagen. Kekuatan tarik maksimal pada luka yang telah disembuhkan dicapai pada 6-12 bulan setelah terjadinya luka (Nanci, 2012).

Sel limfosit T bertanggung jawab terhadap reaksi imun seluler dan mempunyai reseptor permukaan yang spesifik untuk mengenal antigen asing. Limfosit lain tetap diam di sum-sum tulang berdiferensiasi menjadi limfosit B berdiam dan berkembang di dalam kompartemennya sendiri. Sel B bertugas untuk memproduksi respon imun humoral yang beredar dalam peredaran darah dan mengikat secara khusus dengan antigen asing yang

menyebabkan antigen asing tersalut antibodi, kompleks ini mempertinggi fagositosis, lisis sel dan sel pembunuh (*killer* sel atau sel K) dari organisme yang menyerang (Effendi, 2003).

4. Tempe Sebagai Fitoestrogen

Fitoestrogen merupakan grup senyawa non steroidial yang dapat yang berasal dari tanaman yang memiliki perilaku seperti estrogen. Terdapat 4 kelas fitoestrogen yang berbeda yaitu isoflavon, lignan, coumestrol dan stilbenes. Klasifikasi utama fitoestrogen dari prespektif kesehatan dan nutrisi adalah lignan dan isoflavon. Struktur paling mencolok dari fitoestrogen adalah *phenolic ring* yang dapat berikatan dengan reseptor estrogen. Karena alasan ini, fitoestrogen dapat menjadi estrogen agonis dan antagonis (Moreira, dkk., 2014). Aksi fitoestrogen pada level molekuler dan seluler di pengaruhi oleh banyak faktor, termasuk konsentrasi dependensi tetapi tidak terbatas, status reseptor, ada atau tidaknya estrogen endogen, organ atau sel sasaran (Setchell, 1998).

Isoflavon terkandung di legume, khususnya pada kedelai, semua olahan padi, kentang, buah dan sayur, sedangkan lignan merupakan unsur minor pada dinding sel, serat pada biji, buah, sayur, padi, dan kacang-kacangan (Whitten dan Patisaul, 2001).

Dikarenakan fitoestrogen didapatkan melalui dikonsumsi, kemudian ditransformasi di dalam sistem pencernaan oleh enzim-enzim, lebih akurat untuk menyebut fitoestrogen sebagai *dietary estrogen*.

Metabolisme yang terjadi di sistem pencernaan dapat mempengaruhi dari bioavailabilitas *dietary estrogens* yang nantinya dapat mempengaruhi potensi efek fisiologinya (Setchell, 1998).

Dietary estrogen bahan estrogen yang lebih lemah dibandingkan estrogen umum yang bersirkulasi pada hampir semua mamalia, estradiol atau estrone.

B. Landasan Teori

Defisiensi estrogen dapat terjadi pada semua wanita. Defisiensi estrogen dapat menyebabkan gangguan kesehatan, salah satunya adalah gangguan pada kesehatan mulut.

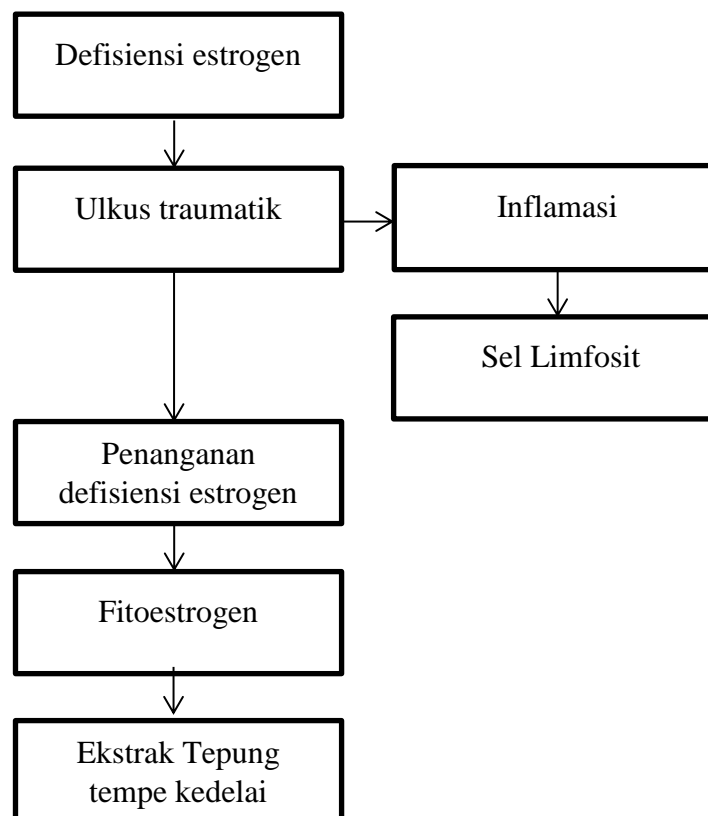
Pada saat defisiensi estrogen, epitel gingiva akan menipis, atropik, dan lebih beresiko terkena peradangan, juga penurunan deras saliva dan perubahan pada komposisi saliva, yang nantinya akan berkontribusi dalam beberapa gangguan kesehatan oral. Menyebabkan kerentanan terhadap penyakit oral semakin meningkat, salah satunya adalah ulkus traumatik.

Banyak sel imun yang terlibat pada proses peradangan, seperti neutrophil, basophil, sel mast, dan juga limfosit, dll. Sel limfosit merupakan salah satu dari jenis dari sel darah putih atau leukosit. Limfosit itu sendiri terbagi menjadi dua jenis yaitu sel t atau limfosit t dan sel b atau limfosit.

Fitoestrogen merupakan bahan kimia yang berasal dari tumbuh tumbuhan yang sering digunakan sebagai alternatif untuk terapi estrogen

serta progesterone. Hal ini dikarenakan fitoestrogen memiliki kesamaan struktur kimia, yang bisa menggantikan estrogen saat HRT. Fitoestrogen memiliki 4 jenis yang berbeda yaitu isoflavon, lignin, coumestans, dan stilbenes. Isoflavon berasal dari kedelai, dan turunan kedelai merupakan fitoestrogen yang paling umum.

C. Kerangka Konsep



D. Hipotesis

Terdapat pengaruh fitoestrogen ekstrak tepung tempe kedelai terhadap penyembuhan ulkus traumatik tikus *sprague dawley* ovariektomi pada kajian jumlah limfosit.