

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Gingiva



**Gambar 2.1 Gingiva Normal (Carranza, 2015)**

Gambaran normal gingiva orang dewasa yaitu gingiva menutupi akar dan tulang alveolar dari korona ke *cementoenamel junction*. Anatomi gingiva terdiri dari *marginal*, *attached*, dan area interdental. Kedalaman normal sulkus gingiva adalah 0 mm, akan tetapi jika didapatkan 2-3 mm masih dikatakan normal.

## **2.2. Pembesaran Gingiva**

### **2.2.1. Definisi**

Pembesaran ukuran gingiva adalah gambaran dari penyakit gingiva. Pembesaran gingiva bisa disebut *gingival enlargement* atau *gingival overgrowth* (Carranza, 2015).

### **2.2.2. Klasifikasi Pembesaran Gingiva Berdasarkan Etiologi**

Pembesaran gingiva dapat disebabkan bakteri, *dental plaque* yang tidak dibersihkan serta beberapa macam obat. Etiologi Pembesaran gingiva yaitu karena obat, herediter, hormon, inflamasi, sistemik, dan idiopatik (Kumar *et. al.*, 2015). Klasifikasi pembesaran gingiva berdasarkan etiologi antara lain, obat-obatan seperti *anticonvulsant*, *immunosuppressants*, dan *calcium channel blockers*, *inflammatory enlargement*, *enlargement associated with systemic disease or conditions*, *neoplastic enlargement* dan *false enlargement* (Carranza, 2015).

### **2.2.3. Patogenesis**

Patogenesis pembesaran gingiva karena metabolisme obat yaitu *phenytoin* tidak diketahui, tapi memberikan efek yang spesifik yaitu berpengaruh pada populasi fibroblas, kolagenase tidak aktif dan inflamasi yang disebabkan oleh plak. Pembesaran gingiva berawal dari hiperplasia jaringan ikat pada margin gingiva yang disebabkan oleh proliferasi (Carranza, 2015).

### **2.2.4. Gambaran Klinis**

Pembesaran gingiva dimulai dari interdental dan margin gingiva. Pada tahap awal terdapat tonjolan di sekitar gigi. Tonjolan ini dapat meningkat ukurannya sampai menutupi mahkota gigi. Kriteria dari *gingival enlargement* berdasarkan lokasi dan distribusi antara lain, *localized* hanya terbatas pada satu

gigi atau kelompok gigi, *generalized* meliputi seluruh gingiva mulut, *marginal* yaitu pada margin gingiva, *diffuse* meliputi margin, *attached* serta papil gingiva, dan *discrete* (Carranza, 2015).



**Gambar 2.2 Pembesaran Gingiva Daerah Fasial (Carranza, 2015)**

Berdasarkan gambaran tingkat *gingival enlargement* dapat dibagi sebagai berikut (Carranza,2015):

- 0 : tidak ada tanda-tanda *gingival enlargement*
- I : *enlargement* pada daerah interdental papil
- II : *enlargement* pada papil dan margin gingiva
- III : *enlargement* yang menutupi  $\frac{3}{4}$  atau lebih dari mahkota gigi

#### **2.2.5. Gambaran Histopatologis**

Pada fase akut akan terlihat adanya abses. Abses terdiri dari nanah pada *connective tissue* yang dikelilingi oleh leukosit, jaringan edematous, dan pembesaran pembuluh darah. Pembesaran gingiva kronis terlihat adanya sel-sel dan cairan inflamasi dengan pembengkakan pembuluh darah serta pembentukan kapiler baru. Lesi umumnya jelas serta mempunyai komponen fibrotik lebih banyak dengan kelimpahan fibroblas dan serat kolagen (Carranza, 2015).

## 2.3. Gingivektomi

### 2.3.1. Definisi Gingivektomi

Gingivektomi merupakan tindakan eksisi untuk mengeliminasi atau mengurangi poket pada jaringan gingiva yang berlebih (Cohen, 2009). Gingivektomi dilakukan untuk menciptakan margin gingiva yang baru (Harty, 2002). Jaringan yang terlibat dalam gingivektomi biasanya ditutupi oleh *periodontal pack* sehingga menyebabkan rasa tidak nyaman dan sakit pada pasien (O'Toole, 2013).

### 2.3.2. Prosedur Gingivektomi

Prosedur gingivektomi menurut Carranza (2015) adalah sebagai berikut :

- a. Menggunakan *periodontal probe* untuk mengukur dasar poket di setiap permukaan gigi dan membuat *bleeding point* dengan *pocket marker*.
- b. Melakukan insisi menggunakan *periodontal knives* untuk insisi daerah *facial* dan lingual. *Orban periodontal knives* digunakan untuk daerah interdental gigi. *Blade* dan mata blade yang digunakan nomor 12 serta 15. Insisi dimulai dari daerah apikal ke *bleeding point*. Lakukan insisi sedekat mungkin dengan tulang alveolar tapi boleh terekspos. Insisi gingiva dengan bevel  $45^{\circ}$  dari permukaan gigi untuk membentuk kembali kontur normal gingiva. Membentuk bevel yang kurang tepat dapat mempengaruhi bentuk fisiologis kontur gingiva serta dapat terjadi rekurensi poket.
- c. Eksisi jaringan setelah insisi sudah dipisahkan dari seluruh dinding poket dari jaringan di bawahnya terutama dekat dengan permukaan akar.
- d. Bersihkan sisa kalkulus dan nekrotik sementum hingga halus dan bersih.

- e. Aplikasi area gingivektomi menggunakan *periodontal pack* untuk menutupi luka.

### **2.3.3. Kelebihan dan Kelemahan Gingivektomi**

Kelebihan gingivektomi menurut adalah *predictability*, teknik yang simpel, eliminasi poket yang mudah, akses yang bagus, dan hasil estetik bagus. Kelemahan gingivektomi adalah perdarahan setelah tindakan, kehilangan gingival berkeratin, dan tidak bisa untuk memperbaiki bentuk tulang (Cohen, 2009).

### **2.3.4. Indikasi dan Kontraindikasi Gingivektomi**

Indikasi gingivektomi adalah *suprabony pocket*, jaringan keratin yang adekuat, poket lebih dari 3 mm, *bone loss* horizontal dan tidak membutuhkan tindakan *osseous surgery*, dan akses yang terbatas. Kontraindikasi gingivektomi adalah jaringan keratin yang adekuat, membutuhkan prosedur *osseous resection*, jaringan inflamasi yang tinggi, dan *infrabony pockets* (Cohen, 2009).

## **2.4. Luka**

### **2.4.1. Definisi Luka**

Luka adalah suatu keadaan putusnya kontinuitas jaringan. Dalam keadaan akut, luka tergolong dalam luka baru sehingga penyembuhannya sesuai waktu yang diperkirakan, seperti luka sayat. Sedangkan luka kronis merupakan luka yang gagal sembuh sesuai waktu yang diperkirakan, tidak berespon baik terhadap terapi dan punya tendensi untuk timbul kembali (Basuki dkk., 2015).

## **2.4.2. Proses Penyembuhan Luka**

### **2.4.2.1. Definisi Penyembuhan Luka**

Penyembuhan luka adalah perbaikan jaringan setelah cedera (Rauten *et al.*, 2016). Proses penyembuhan luka terdiri dari tiga fase yaitu inflamasi dan hemostatis, proliferasi, dan *remodeling*, ketiga fase tersebut saling tumpang tindih dalam satu waktu (Neck *et al.*, 2014).

### **2.4.2.2. Fase Penyembuhan Luka**

#### **a. Hemostatis**

Hemostatis merupakan tahap pertama dari proses penyembuhan luka setelah cedera muncul dimulai dengan penyempitan pembuluh yang rusak yang disebabkan oleh vasokonstriktor. Trombosit merupakan modulator awal. Terjadi aktivitas adhesi, agregasi, dan berkontak dengan kolagen pembuluh darah yang rusak. Permukaan trombosit diaktifkan secara bersamaan menjadi tempat aktivasi protrombin. Proses mengkatalisis transformasi fibrinogen menjadi fibrin dan sebagai akibat dari penggumpalan darah. Bekuan darah melindungi integritas struktural pembuluh. Fibronektin dipolimerisasi menunjukkan interaksi dengan berbagai sel dengan reseptor integrin dan merangsang migrasi serta adhesi fibroblas, keratinosit, dan sel-sel endotel. Agregat trombosit terperangkap dalam matriks, rilis, dari butiran  $\alpha$ , serta banyak faktor pertumbuhan seperti PDGF, TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , FGF, IGF-1, dan VEGF. Mediator ini mempengaruhi neutrofil, makrofag atau monosit, sel-sel otot polos, fibroblas, dan endotel. PDGF dan TGF- $\beta$  mempengaruhi neutrofil dan monosit untuk memulai respon inflamasi. TGF- $\alpha$ , FGF, dan VEGF untuk memulai angiogenesis. Fibroblas diaktifkan oleh PDGF dan IGF-1 untuk memulai migrasi ke luka dan berproliferasi serta biosintesis kolagen (Olczyk *et al.*, 2014).

Jadi, proses penyembuhan diawali dengan hemostatis yang membentuk matriks, mensekresi sitokin, dan faktor pertumbuhan lainnya, serta interaksi dengan ECM yang memulai proses penyembuhan, mempersiapkan ke tahap berikutnya yaitu inflamasi (Olczyk *et al.*, 2014).

#### b. Inflamasi

Fase inflamasi berkembang selama 24 jam ketika cedera terjadi dan berlangsung rata-rata 48 jam. Fase inflamasi ditandai dengan kemerahan, panas, pembengkakan, dan nyeri di sekitar luka. Tahap awal inflamasi ditandai dengan kontraksi pembuluh darah yang mereda dan diikuti oleh pelebaran serta peningkatan dinding permeabilitas vaskular. Stimulus dari sintesis VEGF memberikan peran penting dalam ketahanan tubuh (Olczyk *et al.*, 2014).

Neutrofil adalah sel-sel inflamasi yang pertama muncul pada luka. Faktor kemotatik, seperti trombin, fibrin, bakteri, histamin, leukotrien, TGF- $\beta$ , dan PDGF, neutrofil tertarik ke daerah cedera. Sel-sel ini sebagai pertahanan pertama terhadap infeksi dan membunuh bakteri. Sel-sel tersebut melepaskan sitokin proinflamasi IL-1 dan TNF- $\alpha$ . Setelah dua atau tiga hari neutrofil mengalami proses apoptosis dan digantikan oleh monosit (Olczyk *et al.*, 2014).

Neutrofil dan monosit atau makrofag adalah sel utama dalam tahap inflamasi. Sel-sel tersebut berperan untuk menjaga aseptik luka oleh fagositosis dan debridemen, melepaskan mediator aktif (sitokin dan faktor pertumbuhan) untuk memulai fase proses penyembuhan selanjutnya (Olczyk *et al.*, 2014).

Monosit bermigrasi dari kapiler ke ECM di bawah pengaruh mediator inflamasi seperti TGF- $\beta$  dan produk fibrin dan degradasi fibronectin dan

bertransformasi menjadi makrofag. Makrofag berperan ganda dalam proses penyembuhan. Makrofag berperan dalam fagositosis dan membunuh bakteri. Makrofag adalah sumber utama sitokin dan faktor pertumbuhan merangsang proliferasi fibroblas dan kolagen. Makrofag adalah sumber TGF- $\beta$  untuk mensekresi PDGF, TGF- $\alpha$ , FGF, HB-EGF, IL-1, dan IL-6. Mediator tersebut tidak hanya mengontrol proses inflamasi tetapi juga merangsang epitelisasi, kolagen, serta angiogenesis (Olczyk *et al.*, 2014).

Jadi, fase inflamasi dimulai dari neutrofil dan makrofag yang membunuh bakteri serta merangsang sitokin proinflamasi dan faktor pertumbuhan untuk aktivasi fibroblas dan sel epitel. Tidak adanya neutrofil serta berkurangnya makrofag pada luka menunjukkan fase inflamasi berakhir dan fase proliferasi dimulai (Olczyk *et al.*, 2014).

### c. Proliferasi

Setelah fase hemostatis dan inflamasi yang berlangsung 2 sampai 3 hari, proses mengembalikan kembali jaringan yang rusak lebih ditekankan. Fibroblas mensekresi IGF-1, bFGF, TGF- $\beta$ , PDGF, dan EGF. Sel endotel mensintesis VEGF, bFGF, dan PDGF, sedangkan keratinosit mensintesis TGF- $\alpha$  dan TGF- $\beta$ . Mediator tersebut merangsang dan memodulasi ECM, epitelisasi serta angiogenesis (Olczyk *et al.*, 2014).

#### 1) Biosintesis ECM

Matriks sementara yang dibentuk dari fibrin dan jaringan fibronectin digantikan oleh matriks kolagen, diperkaya dalam proteoglikan, glukosaminoglikan, serta glikoprotein nonkolagen yang dapat memulihkan

struktur dan fungsi jaringan. Fibroblas merupakan sel utama dari fase ini. Fibroblas terbentuk terutama dari sel mesenkim nondiferensiasi yang berada di dermis di bawah pengaruh sitokin dan faktor pertumbuhan yang dilepaskan dari trombosit, neutrofil, dan makrofag serta mengalami transformasi menjadi fibroblas. Sel-sel bermigrasi ke luka selama 48-72 jam ketika cedera muncul (Olczyk *et al.*, 2014).

Pembentukan granulasi dimulai setelah sintesis komponen ECM. Jaringan granulasi muncul sekitar hari keempat setelah cedera. PDGF dan TGF- $\beta$  merangsang fibroblas mensintesis kolagen sehingga membentuk jaringan granulasi. Jaringan granulasi sebagian besar terdiri dari asam hyaluronic dan fibronectin, dan asam hyaluronic sehingga memiliki kemampuan untuk pembengkakan, membuat struktur anyaman sehingga sel-sel dapat menembus area luka. Pada hari ketiga setelah cedera, konsentrasi asam hyaluronic dalam area luka mulai cepat menurun. Kolagen dalam jaringan granulasi meningkat hingga minggu ketiga yang disertai dengan penurunan fibroblas secara bertahap secara apoptosis. Jenis kolagen I dan III mendominasi dalam dermis dengan perbandingan 4:1. Jaringan granulasi sementara menggantikan dermis memiliki jaringan pembuluh dan kapiler yang tebal, makrofag, dan fibroblas serta kolagen (Olczyk *et al.*, 2014).

## 2) Epitelisasi

Epitelisasi adalah proses merekonstruksi epitel setelah cedera. Sel epitel berperan dalam menutup luka permukaan. Mediator yang merangsang migrasi dan proliferasi sel adalah faktor pertumbuhan (EGF, KGF, dan TGF- $\alpha$ ). Proliferasi sel membuat sel-sel baru untuk lapisan epitel. Migrasi sel-sel epitel

yang terhubung dan membuat lapisan yang seragam. TGF- $\beta$  mempercepat pematangan dari lapisan sel epitel (Olczyk *et al.*, 2014).

Sel-sel epitel pada tepi luka satu sampai dua hari berproliferasi di belakang sel-sel yang bermigrasi aktif. Sel-sel epitel bersifat translokasi pasif dari sel-sel marginal yang telah terbentuk sebelumnya pada tahap migrasi epitel (Neck *et al.*, 2012). Protein sel membran basal kembali muncul sangat teratur setelah proses reepitelisasi kemudian membuat ikatan yang kuat antara membran basal dan dermis di bawahnya (Esfahani *et al.*, 2012).

### 3) Angiogenesis

Angiogenesis adalah proses pembentukan pembuluh darah baru. Angiogenesis mengembalikan sirkulasi darah di tempat kerusakan dan mencegah nekrosis iskemi serta merangsang proses perbaikan jaringan. Mediator yang berperan yaitu bFGF, TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , VEGF, angiogenin, dan angiotropin yang disekresikan oleh sel-sel epitel, fibroblas, sel endotel, dan makrofag (Olczyk *et al.*, 2014). Saat hemostatik terbentuk maka akan memicu terjadinya angiogenesis. Pusat luka relative avaskular disebabkan difusi dari kapiler yang rusak di tepi luka. Angiogenesis menghasilkan jaringan pembuluh baru yang berasal dari cabang pembuluh darah yang sehat (Young *et al.*, 2011).

Angiogenesis adalah fase penting dalam proses penyembuhan. Sel-sel endotel bermigrasi ke matriks *temporary*, lalu berproliferasi dan berkembang dalam bentuk tubular. Migrasi sel-sel endotel membutuhkan sekresi lokal dan melepaskan faktor pertumbuhan pada ECM. Cabang-cabang sel endotel menciptakan struktur awal dari pembentukan pembuluh baru. Proses ini berlangsung hingga pemulihan kapiler dan oksigen serta nutrisi ke dalam daerah

luka. Terlihat jaringan granulasi, ketika jaringan diganti oleh matriks kolagen. Angiogenesis dihentikan, kapiler hancur selama proses apoptosis (Olczyk *et al.*, 2014).

Jadi, fase proliferasi berkaitan erat dengan aktivitas fibroblas, pembentukan pembuluh darah baru, dan mensintesis ECM. Sel-sel endotel berproliferasi serta jaringan granulasi menutup permukaan luka (Olczyk *et al.*, 2014).

#### d. *Remodelling*

Fase terakhir pada proses penyembuhan luka adalah *remodeling*. *Remodelling* dimulai pada hari ke-21 sampai 1 tahun lebih (Reinke, 2012). Waktu fase *remodeling* tergantung pada ukuran dan tipe dari luka. Pada luka yang kecil *wound contraction* dapat terjadi 3-5 hari, sedangkan pada luka yang besar dapat terjadi 7-14 hari (Olczyk *et al.*, 2014).

Selama proses *remodeling*, jumlah fibroblas berkurang dan kepadatan darah juga menurun. Awal terbentuknya jaringan parut ditandai oleh serat kolagen yang terorganisir, digantikan oleh matriks yang menyerupai dermis, dan membentuk kerangka jaringan baru. Fungsi sel berpartisipasi dalam proses penyembuhan diatur oleh sitokin dan faktor pertumbuhan serta dengan interaksi dengan komponen ECM yang dimediasi oleh reseptor integrin. Matriks yang dilepaskan oleh sel endotel dan fibroblas mengaktifkan sel-sel untuk bermigrasi, sedangkan neutrofil dan makrofag membantu dalam *remodeling* dari awal jaringan parut (Olczyk *et al.*, 2014).

Setelah kontraksi luka, produksi dan degradasi ECM ke fase *remodeling*. Fibroblas, makrofag, myofibroblas, dan pembuluh darah mengeliminasi jaringan

inflamasi dan membentuk kolagen lebih tebal. Terdapat kolagen tipe III dan I pada luka yang *mature*. Kolagen membuat jaringan lebih stabil. *Remodelling* meningkatkan luka pada daya rentangnya, namun luka tidak akan pernah kembali ke kekuatan aslinya, maksimal kembali 80% (Neck *et al.*, 2012).

#### **2.4.2.3. Penyembuhan Luka Pasca Gingivektomi**

Pembentukan bekuan darah pada permukaan merupakan respon awal setelah gingivektomi. Jaringan di bawahnya akan mengalami inflamasi akut dengan nekrosis. Bekuan darah akan digantikan oleh jaringan granulasi. Dalam 24 jam terjadi pembentukan sel jaringan ikat baru di mana sebagian besar adalah angioblas di bawah jaringan yang radang dan nekrosis. Pada hari ketiga terlihat sel fibroblas. Setelah 12-24 jam sel epitelial pada tepi luka akan migrasi menutupi jaringan granulasi dan mencapai puncak setelah 24-36 jam. Setelah hari ke-5 dan 14 epitelisasi permukaan sudah lengkap, 4 minggu kemudian setelah gingivektomi, keratinisasi lebih sedikit dibandingkan dengan sebelum gingivektomi. Perbaikan epitel yang sempurna memerlukan waktu sekitar 1 bulan, sedangkan vasodilatasi dan vaskularisasi mulai berkurang setelah hari ke-4 masa penyembuhan dan tampak hampir normal pada ke-16. Perbaikan sempurna dari jaringan ikat memerlukan sekitar 7 minggu. Aliran cairan klevikular gingiva akan meningkat setelah gingivektomi dan kembali normal sejalan dengan proses penyembuhan. Proses penyembuhan pasca gingivektomi setiap individu tergantung dari area yang diinsisi, interferensi iritasi lokal, dan infeksi (Carranza, 2015).

### 2.4.3. Faktor yang Mempengaruhi Penyembuhan Luka

Faktor yang mempengaruhi penyembuhan luka (Damayanti dkk., 2015) adalah :

a. Usia

Perbaikan sel sejalan dengan kematangan usia seseorang, proses penuaan dapat menurunkan sistem perbaikan sel sehingga memperlambat proses penyembuhan luka.

b. Vaskularisasi

Luka membutuhkan keadaan peredaran darah yang baik untuk pertumbuhan atau perbaikan sel.

c. Anemia

Perbaikan sel membutuhkan kadar protein yang cukup, apabila seseorang mengalami anemia maka akan kekurangan kadar hemoglobin dalam darah, sehingga akan memperlambat proses penyembuhan luka.

d. Nutrisi

Merupakan unsur utama dalam perbaikan sel, terutama kandungan zat gizi yang terdapat didalamnya. Vitamin A untuk proses epitelisasi dan sintesis kolagen, vitamin B kompleks berfungsi mengatur metabolisme protein, karbohidrat, dan lemak, vitamin C mencegah adanya infeksi serta membentuk kapiler-kapiler darah, dan vitamin K membantu sintesis protombin serta berperan dalam proses pembekuan darah.

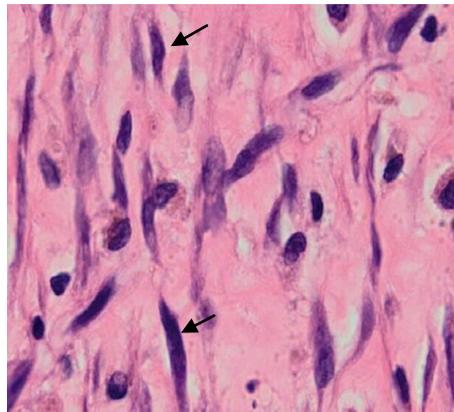
e. Penyakit lain

Adanya penyakit seperti diabetes dan ginjal dapat memperlambat penyembuhan luka.

f. Lain-lain

Kegemukan, merokok, obat-obatan, dan stress akan mengalami proses penyembuhan luka yang lama.

## 2.5. Fibroblas



**Gambar 2.3 Histologi Fibroblas dalam Penyembuhan Luka, Pewarnaan H&E dan perbesaran 100X (Amin *et al.*, 2015)**

Fibroblas banyak ditemukan di jaringan tubuh. Bentuk fibroblas seperti gelondong yang memanjang dengan nukleus dan sebaran kromatin (Eroschenko, 2014). Populasi fibroblas dibentuk melalui proses proliferasi. Fibroblas mempunyai peran yang sangat penting untuk regulasi ekstraseluler matriks, volume dan tekanan cairan interstitial, dan penyembuhan luka. Dalam penyembuhan luka fibroblas melalui interaksi sel-sel dan sel matriks, produksi dan merespon mediator, modulasi metabolisme ekstraseluler matriks, kontraksi luka, dan resolusi jaringan parut. Fibroblas pada awal tahap penyembuhan luka sangat aktif memodulasi ekstraseluler matriks diantaranya kolagen dan fibronectin di bawah kontrol mediator yang dihasilkan dari sel-sel radang, sel epitel, dan fibroblas itu sendiri (McAnulty, 2017).

## 2.6. Daun Salam

### 2.6.1. Taksonomi



Gambar 2.4 Daun Salam Segar (Rizki dkk., 2015)

Tumbuhan salam dalam nama ilmiah adalah *Syzygium polyanthum*, atau sering disebut dengan *Eugenia polyantha* Wight. Dalam masyarakat sumatera dikenal dengan nama meselangan, sedangkan dalam masyarakat jawa dikenal sebagai manting. Klasifikasi daun salam yaitu (Hardiyanti, 2010) :

Kingdom	: Plantae
Superdivisi	: Spermatophyta
Divisi	: Magnollophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Sub Kelas	: Rosidae
Ordo	: Myrtales
Famili	: Myrtaceae
Genus	: Syzygium
Species	: <i>Syzygium polyanthum</i> (Wight.) Walp.

### 2.6.2. Morfologi

Salam tumbuh menyebar di hutan-hutan Asia Tenggara, mulai dari dataran rendah sampai pegunungan dengan ketinggian 1.800 meter di atas permukaan laut (Kurniawati, 2010). Tinggi pohon salam dapat mencapai 25 m. Pohon daun salam tumbuh dengan batang bulat, rimbun, dan berakar tunggang. Daun tunggal, letak berhadapan, panjang tangkai daun 0.5-1 cm. Daun berbentuk lonjong, ujung meruncing, pangkal meruncing, tepi rata, menyirip, permukaan atas licin berwarna hijau tua, permukaan bawah hijau muda, panjang 5-15 cm, lebar 3-8 cm, harum jika diremas. Bunga majemuk tersusun dalam malai yang keluar dari ujung ranting, berwarna putih, dan harum. Buahnya bulat, diameter 8-9 mm, buah bewarna coklat ketika masak (Dalimartha, 2000).

### 2.6.3. Zat Aktif dalam Salam dan Efeknya

Berikut adalah kandungan yang terdapat dalam daun salam melalui metode maserasi dan penentuan kualitatif fitokimia (Wicaksono dkk., 2013):

No	Fitokimia	Reagen	Perubahan Warna	Positif (+) atau Negatif
1	Flavonoid	Ekstrak + NaOH 10%	Hijau kecoklatan	+
2	Fenol	Ekstrak + 5 ml aquades + 5% FeCl <sub>3</sub>	Hijau Tua	+
3	Minyak Atsiri	Ekstrak + Sudan III	<i>Orange</i>	+
4	Alkaloid	Ekstrak + Reagen Mayer	<i>White creamy</i>	+
5	Saponin	Ekstrak + Aquades (dikocok)	Terdapat 2 cm layer	+

6	Tanin	Ekstrak + Aquades + 0,1% FeCl <sub>3</sub>	Coklat kehijauan	+
---	-------	---	------------------	---

**Tabel 2.1 Kandungan Daun Salam**

Kandungan yang terdapat dalam *Syzygium polyanthum* yang berperan sebagai penyembuhan adalah saponin, flavonoid, dan tannin.

a. Saponin

Saponin memiliki fungsi meningkatkan aktivitas makrofag sehingga memproduksi sitokin dan *growth hormone* yaitu *vascular endothelial growth hormone* (VEGF) dan *interleukin* (IL-1 $\beta$ ) dan mempercepat proses penyembuhan (Kim *et al.*, 2011).

b. Flavonoid

Flavonoid dapat memproduksi mediator dari proses inflamasi seperti sitokin (Kumar *et al.*, 2013). Pada fase proliferasi dan remodeling, flavonoid meningkatkan vaskularisasi sehingga suplai oksigen dan nutrisi ke jaringan dan sel yang luka dapat maksimal serta meningkatkan sintesis kolagen. Kolagen berfungsi meningkatkan pembentukan jaringan baru sehingga mempercepat proses penyembuhan luka (Patil *et al.*, 2012).

c. Tanin

Ekstrak tanin diketahui memiliki fungsi sebagai antioksidan dan antibakteri, secara garis besar mekanisme toksisitas tanin dapat merusak membrane sel bakteri sehingga dinding sel mengganggu permeabilitas sel. Dalam proses penyembuhan, tanin meningkatkan pembentukan pembuluh darah (Lai *et al.*, 2011).

#### 2.6.4. Aktivitas Farmakologi

Daun salam memiliki beberapa aktivitas farmakologi yaitu (Rizki dkk., 2015) :

##### a. Antihipertensi

Senyawa golongan eugenol, tannin dan flavonoid memiliki efek terhadap antihipertensi. Eungenol mempunyai vesorelaksan sehingga memiliki kemampuan menurunkan tekanan darah.

##### b. Antidiabetes

Senyawa flavonoid mampu menangkap radikal bebas yang merusak sel beta pankreas. Beberapa spesies syzygium diketahui memiliki kemampuan enzim alpha glukosidase yang berperan dalam konversi karbohidrat menjadi glukosa. Penghambatan enzim tersebut menyebabkan glukosa dalam darah berkurang.

##### c. Antioksidan

Ekstrak daun salam dengan konsentrasi 50 ppm memiliki kemampuan dalam menghambat 82% radikal bebas. Metode penghambatan melondialdehid (MDA) menunjukkan kemampuan ekstrak daun salam konsentrasi 10 ppm dalam menghambat peningkatan MDA hingga menjadi 23,54%. Ekstrak daun salam memiliki kemampuan dalam mencegah rusaknya sel, sehingga tidak terjadi peroksidasi lipid dan produksi MDA menurun.

##### d. Antiinflamasi

Mekanisme penghambatan antiinflamasi karena adanya kandungan flavonoid dalam menghambat pelepasan histamine sehingga terjadi penurunan inflamasi.

e. Immunomodulator

Ekstrak daun salam dapat menghasilkan produksi nitrit oksid makrofag yang tinggi. Makrofag berperan membunuh kuman dengan menggunakan senyawa oksigen.

f. Antibakteri

Daun salam sebagai antibakteri melalui mekanisme penghambatan sintesis dinding sel dan fungsi membran. Ekstrak daun salam memiliki kemampuan dalam menghambat bakteri Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA).

g. Antikanker

Senyawa flavonoid menunjukkan kemampuan menghambat sel kanker kolon. Mekanisme penghambatan sel kanker penghambatan melalui efek antiproliferasi sel kanker.

## 2.7 Tikus Putih



Gambar 2.5 Tikus (*Rattus norvegicus*) (Kusumawati, 2004)

Klasifikasi tikus putih (*Rattus norvegicus*) berasal dari Asia Tengah adalah sebagai berikut (Kusumawati, 2004) :

Kingdom : *Animalia*  
Phylum : *Chordata*  
Subphylum : *Vertebrata*  
Class : *Mammalia*  
Order : *Rodentia*  
Family : *Muridae*  
Genus : *Rattus*  
Species : *Norvegicus*

Tikus (*Rattus norvegicus*) dipilih menjadi hewan coba karena mudah dipelihara dan dapat beradaptasi dengan baik dengan lingkungan baru. Menurut *Human Genome Research Institute*, sebagian besar tikus sebagai hewan coba medis hampir identik secara genetik, kecuali jenis kelaminnya, hal ini membantu dalam menyeragamkan hasil percobaan medis (Koolhas, 2010). Tikus putih memiliki fungsi metabolik yang hampir sama dengan manusia. Kenyamanan hewan coba pada saat dilakukan penelitian harus dipenuhi untuk meminimalkan bias penelitian terhadap hewan coba. Kandang harus bebas dari suara keributan dan terhindar dari asap industri. Kandang harus kuat serta tikus tidak mudah untuk keluar. Kandang juga harus selalu dijaga kebersihannya. Kandang yang kotor akan mengganggu respirasi tikus. Kandang yang ideal berkisar 18-27°C (Malole dan Pramono, 1989).

## **2.8 Teknik Ekstraksi**

### **2.8.1 Definisi**

Ekstraksi adalah pemisahan zat aktif dari tumbuhan menggunakan pelarut selektif dengan prosedur yang standar (Azwanida, 2015).

### **2.8.2 Tujuan**

Tujuan ekstraksi adalah memisahkan zat terlarut dan meninggalkan zat yang tidak terlarut dalam sel. Dalam tumbuhan ada banyak zat aktif seperti flavonoid, alkaloid dan terpenoid (Azwanida, 2015).

### **2.8.3 Macam-macam Teknik Ekstraksi**

Teknik ekstraksi dibagi menjadi 2 yaitu teknik dingin dan panas (Atmojo, 2017).

#### **1) Teknik Dingin**

##### **a. Maserasi**

Maserasi adalah teknik ekstraksi sederhana dengan merendam bubuk simplisia dalam cairan penyari dalam beberapa hari pada temperatur kamar. Teknik ini menggunakan alat yang sederhana namun membutuhkan waktu lama untuk mengekstraksi sampel dan cairan penyari banyak dibutuhkan. Teknik ini digunakan untuk menyari simplisia yang mengandung komponen mudah larut dalam cairan penyari.

Prinsip kerjanya adalah dengan cara merendam serbuk simplisia dalam cairan penyari selama tiga hari pada temperatur kamar, kemudian cairan penyari akan masuk ke dalam sel melewati dinding sel. Isi sel akan larut karena adanya perbedaan konsentrasi antara larutan di dalam dan di luar sel karena larutan yang mempunyai konsentrasi tinggi akan terdesak keluar dan digantikan oleh cairan penyari yang konsentrasinya lebih rendah. Proses berulang sampai

adanya keseimbangan antara larutan di dalam dan luar sel. Kemudian endapan yang diperoleh dipisahkan dari filtrat (Atmojo, 2017).

b. Perlokasi

Cara penyarian dengan mengalirkan penyari melalui serbuk simplisia yang telah dibasahi. Metode ini tidak memerlukan sampel padat telah terpisah dari ekstrak, namun kontak antara sampel padat tidak merata dibandingkan metode refluks serta pelarut akan menjadi dingin selama proses perlokasi sehingga tidak melarutkan komponen secara efisien (Atmojo, 2017).

2) Teknik Panas

a. Sokletasi

Teknik ini menggunakan penyarian berulang dan pemanasan. Pelarut dipanaskan hingga membentuk uap dan membasahi sampel kemudian akan turun menuju labu pemanasan dan kembali menjadi uap. Teknik ini mempunyai keuntungan penggunaan pelarut yang hemat karena sirkulasinya selalu membasahi sampel (DitJen POM, 2000) .

b. Refluks

Teknik ini mempunyai kelebihan untuk mengekstraksi sampel-sampel yang mempunyai tekstur kasar dan tahan pemanasan langsung namun membutuhkan volume total pelarut yang besar (Atmojo, 2017).

c. Destilasi Uap

Teknik ini populer untuk ekstraksi minyak-minyak menguap dari sampel tanaman. Teknik ini untuk menyari simplisia yang mengandung minyak menguap atau mengandung kimia yang mempunyai titik didih tinggi pada tekanan udara normal (Atmojo, 2017).

## 2.9 Gel

Gel adalah suatu sistem semipadat. Fase gel dibatasi oleh jaringan tiga dimensi, antara matriks yang saling terkait dan bersilangan (Niazi, 2004). Gel menggunakan makromolekul yang terdispersi ke seluruh cairan sampai terbentuk masa kental homogen, massa seperti ini dinamakan gel satu fase (Anwar, 2012).

Komposisi gel terdiri dari komponen bahan yang dapat mengembang adanya air, humektan, dan pengawet serta bahan yang dapat meningkatkan penetrasi bahan berkhasiat. Humektan digunakan pelembab pada kulit. Contoh humektan adalah gliserol > 30%, propilen glikol 15%, dan sorbitol 3-15. *Chelating agent* bertujuan untuk mencegah basis dan zat yang sensitif terhadap logam, contohnya EDTA. Gel memiliki kandungan air lebih tinggi dari salep atau pasta dan rentan terhadap kontaminasi mikroba. Penggunaan pengawet biasanya disesuaikan dengan *gelling agent*. Bahan gel *enhancer* adalah senyawa yang digunakan untuk meningkatkan jumlah dan jenis zat aktif yang dapat masuk menembus stratum korneum kulit, contohnya air, alkohol, lemak alkohol, glikol, dan surfaktan (Anwar, 2012). Gel merupakan suatu sistem yang dapat diterima baik untuk pemberian oral, dalam bentuk sediaan yang tepat (Lanchman L, *et al.*, 1989).

Kelebihan sediaan gel adalah efek pendingin pada kulit saat digunakan, pada pemakaian di kulit setelah kering meninggalkan film tembus pandang, elastis, daya lekat tinggi yang tidak menyumbat pori, mudah dicuci dengan air, pelepasan obatnya baik, serta kemampuan penyebaran pada kulit baik (Lachman L, *et al.*, 1989).

Kekurangan gel adalah harus menggunakan zat aktif yang larut dalam air sehingga diperlukan penggunaan peningkat kelarutan seperti surfaktan agar gel

tetap jernih pada berbagai perubahan temperatur, tetapi gel tersebut sangat mudah dicuci atau hilang (Lachman L, *et al.*, 1989).