

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 PENCABUTAN GIGI

Pencabutan gigi adalah suatu tindakan bedah pencabutan gigi dari soket gigi dengan alat-alat pencabutan (*forceps*). Kesatuan dari jaringan lunak dan jaringan keras gigi dalam *cavum oris* dapat mengalami kerusakan yang menyebabkan adanya jalur terbuka untuk terjadinya infeksi yang menyebabkan komplikasi dalam penyembuhan dari luka pencabutan (Peddlar, 2001). Pencabutan gigi yang ideal adalah pencabutan sebuah gigi atau akar gigi yang utuh tanpa menimbulkan rasa sakit dengan trauma yang sekecil mungkin pada jaringan penyangganya, sehingga luka bekas pencabutan gigi akan sembuh secara normal dan tidak menimbulkan problema prostetik pasca bedah (Karalis, 2007).

2.2 PENYEMBUHAN LUKA

Proses penyembuhan terjadi dari koagulasi, inflamasi, reepitelisasi, jaringan granulasi, dan remodeling matriks serta jaringan, terjadi pada semua jaringan tubuh. Secara umum penyembuhan dibagi menjadi tiga fase, yaitu inflamasi, proliferasi, dan remodeling (Peterson, 2004).

2.2.1 Fase Inflamasi

Fase ini terjadi segera setelah luka akut sebagai respon separatif tubuh yang berlangsung selama 3 – 5 hari. Kerusakan pembuluh darah menyebabkan vasokonstriksi sehingga terbentuk bekuan untuk mencegah perdarahan berlebihan. Bekuan darah di dalam lumen pembuluh darah mengakibatkan hemostasis, sedangkan bekuan

darah di lokasi luka membentuk *provisional matrix* (PM) untuk migrasi sel. Fase ini didominasi trombosit yang langsung membekukan luka baru melalui jalur koagulasi intrinsik dan ekstrinsik. Kemudian, vasokonstriksi digantikan vasodilatasi yang mengakibatkan manifestasi klinik seperti bengkak, kemerahan, panas, dan rasa sakit (McCarley, 1993; Williamson, 2001; Falanga, 2003).

Trombosit melepaskan sejumlah faktor kemotaksis yang menarik monosit, leukosit, dan fibroblas ke daerah luka. Fase inflamasi dilanjutkan oleh leukosit yang masuk ke lokasi luka, khususnya neutrofil yang berperan menghilangkan debris, membunuh bakteri, devitalisasi jaringan, dan mendegradasi komponen matriks. Aktivitas neutrofil ditekan oleh antibodi yang masuk ke dalam luka melalui pembuluh darah dan akan berhenti dalam beberapa hari. Makrofag mensekresi kolagenase dan elastase untuk memecah jaringan luka, fagositosis bakteri, dan sel debris, serta merupakan faktor utama mediator penyembuhan. Makrofag melepaskan *growth factors* dan sitokin pada daerah luka. Makrofag mempengaruhi semua fase pada awal penyembuhan luka dengan meregulasi remodeling jaringan lokal melalui enzim proteolitik, termasuk pembentukan matriks ekstraseluler yang baru, dan modulasi angiogenesis dan fibroplasia melalui produk lokal sitokin. Makrofag terus memodulasi proses penyembuhan luka hingga proses perbaikan selesai (Peterson, 2004).

2.2.2 Fase Proliferasi

Fase proliferasi distimulasi oleh sitokin dan *growth factors*, berlangsung selama tiga minggu dimulai pada hari ketiga pasca luka. Pada fase ini terbentuk jaringan granulasi yang mengandung sel

inflamasi, fibroblast, dan bakal pembuluh darah pada matriks longgar. Angiogenesis dikendalikan oleh VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), FGF-2 (*Fibroblast Growth Factor 2*), dan TNF- β . Sel inflamasi dan jaringan yang luka melepaskan sitokin dan *growth factors* yang menyebabkan matriks pembentuk fibroblast bermigrasi ke luka. Fibroblast mensintesis matriks ekstraselular baru (ECM) dan kolagen yang belum matang (tipe III), serta mensekresi beberapa *growth factors* yang mendukung proses penyembuhan. *Scaffold* dari serat kolagen mendukung pembuluh darah baru untuk mensuplai luka, sedangkan deposisi kolagen meningkatkan kekuatan peregangan luka dengan cepat dan menurunkan materi penutupan luka untuk menahan tepi luka. Setelah cukup kolagen dan ECM dihasilkan, sintesis matriks akan menghilang (Peterson, 2004).

Reepitelisasi pada mukosa berlangsung lebih cepat daripada di kulit karena sel epitel bermigrasi langsung pada permukaan yang terbuka, dimana terjadi pembekuan darah di bawah bekas luka (*scab*) pada dermis. Jaringan ikat di bawah kontraktile akan menyusut untuk menarik tepi luka yang satu terhadap tepi yang lain, saat tepi epitelial bertemu terjadi inhibisi untuk menghentikan proliferasi epitel. Kontraksi luka dikendalikan oleh proporsi fibroblast yang berubah menjadi miofibroblast dan menginisiasi tekanan kontraktile yang kuat. Kekuatan kontraksi luka tergantung pada kedalaman luka dan tempat luka berada. Pada beberapa kejadian, tekanan kontraksi dari luka mampu mendeformasi struktur tulang (Peterson, 2004).

2.2.3 Fase Remodeling

Fase proliferasi secara bertahap digantikan oleh remodeling yang dapat berlangsung beberapa tahun. Seiring dengan penurunan

metabolisme penyembuhan luka, jaringan kapiler mulai meningkat. Sitokinin dan *growth factors* menyebabkan matriks kolagen terus didegradasi, resintesis, reorganisasi, dan distabilisasi. Produksi fibroblast menurun dan kolagen tipe III yang dideposit selama fase granulasi digantikan kolagen tipe I. Sitokinin juga mengatur protease serin dan matriks metalloproteinase (MMPs) yang mengendalikan homeostasis dari kolagen bekas luka. Jaringan MMPs yang dihambat akan menyebabkan timbal balik alami pada MMPs dan kontrol aktivasi proteolitik pada luka, yang jika terganggu akan menimbulkan bekas luka yang banyak (Peterson, 2004).

2.3 MACAM PENYEMBUHAN LUKA

2.3.1 Penyembuhan dengan Penyambungan Primer (Penyembuhan Primer)

Pada hari pertama pasca bedah garis insisi segera terisi bekuan darah yang menimbulkan krusta pada permukaan luka dan reaksi radang akut pada tepi luka. Pada hari kedua, timbul dua aktivitas yang terpisah, yaitu reepitelisasi permukaan dan pembentukan jembatan yang terdiri dari jaringan fibrosa yang menghubungkan kedua tepi celah subepitel. Pada hari ketiga pasca bedah respon radang akut mulai berkurang dan neutrofil sebagian besar diganti oleh makrofag. Pada hari kelima, celah insisi biasanya terdiri dari jaringan granulasi yang kaya pembuluh darah dan serabut kolagen (Robbins dan Kumar, 1995).

Pada akhir minggu pertama, luka telah tertutup oleh epidermis dan celah subepitel membentuk serabut-serabut kolagen. Selama minggu kedua, tampak proliferasi fibroblas dan pembuluh darah secara terus

menerus dan timbunan progesif serabut kolagen. Pada akhir minggu kedua, struktur jaringan dasar parut telah terbentuk (Robbins dan Kumar, 1995).

2.3.2 Penyembuhan dengan Penyambungan Sekunder (Penyembuhan Sekunder)

Penyembuhan sekunder secara kualitatif indentik dengan penyembuhan primer, hanya berbeda pada banyaknya jaringan granulasi yang terbentuk. Epitelisasi terjadi dibawah krusta yang mengering dan akan hilang setelah penyembuhan sempurna. Penyembuhan sekunder memerlukan waktu lebih lama dan jaringan parut yang dihasilkan lebih besar (Robbins dan Kumar, 1995).

Pertumbuhan jaringan granulasi yang diliputi neutrofil dan makrofag memegang peranan penting pada penyembuhan sekunder karena lesi yang luas menimbulkan reaksi radang yang lebih kuat. Penyembuhan sekunder biasanya menimbulkan jaringan granulasi. Banyak jaringan granulasi tumbuh dari tepi ke dalam luka untuk mengisi defek, tetapi pada waktu bersamaan luka akan mengkerut, sehingga ukuran defek lebih kecil dari asalnya (Regezi *et al*, 2003).

2.3.3 Penyembuhan Luka Tersier

Disebut pula *delayed primary closure*. Terjadi pada luka yang dibiarkan terbuka karena adanya kontaminasi, kemudian setelah tidak ada tanda-tanda infeksi dan granulasi telah baik, baru dilakukan jahitan sekunder (*secondary suture*). Setelah tindakan debridemen, dan diyakini bersih, tepi luka dijahit (4 - 7 hari). Luka ini merupakan tipe penyembuhan luka yang terakhir (Mansjoer, 2000).

2.4 PENYEMBUHAN LUKA PASCA PENCABUTAN

Darah akan segera menempati bekas luka pencabutan segera setelah gigi dicabut dari soket, kemudian pembekuan darah akan terjadi secara ekstrinsik dan intrinsik. Pembekuan darah dimulai dari 24 – 48 jam pertama dengan adanya pembengkakan dan dilatasi pembuluh darah pada sisa ligament periodontal, diikuti migrasi leukosit dan pembentukan lapisan fibrin. Pada minggu pertama sel inflamasi bermigrasi, epitel mulai tumbuh di atas permukaan *organizing clot*, dan osteoklas terakumulasi pada *alveolar bone crest*, sedangkan angiogenesis berlangsung pada sisa ligament periodontal. Pada minggu kedua, fibroplasia dan pembuluh darah baru berpenetrasi ke dalam pusat bekuan darah. Trabekula dari osteosit menyebar ke dalam bekuan darah melalui alveolus dan resorpsi osteoklastik dari tepi kortikal soket alveolar menjadi lebih jelas. Pada minggu ketiga, soket dipenuhi jaringan granulasi dan terbentuk tulang dengan sedikit kalsifikasi pada luka perimeter. Reepitelisasi pada permukaan luka telah sempurna dengan sedikit atau tanpa luka jejas. Remodeling pada tulang dengan deposisi dan resorpsi berlanjut sampai beberapa minggu. Karena proses remodeling yang terus berjalan, hasil penyembuhan luka kemungkinan belum dapat terlihat secara radiograf setelah 4 – 6 bulan (Peterson, 2004).

Pembekuan darah yang gagal terbentuk dapat menyebabkan penyembuhan luka terhambat dan terjadi osteitis alveolar lokal. Penyembuhan soket dan regenerasi tulang berlangsung lambat karena tidak ada matriks jaringan granulasi yang sehat. Soket yang terinfeksi akan tetap terbuka atau tertutup sebagian dengan epitel hiperplastik untuk waktu yang lama (Peterson, 2004).

2.5 FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI PENYEMBUHAN LUKA

2.5.1 Usia

Secara umum penyembuhan luka pada usia muda lebih cepat dibanding pada usia lanjut. Hal ini disebabkan karena penurunan metabolisme jaringan yang merupakan manifestasi dari penurunan efisiensi sirkulasi. Komponen utama penyembuhan pada kulit atau mukosa usia lanjut mengalami penurunan atau kerusakan dengan luka progresif.

2.5.2 Nutrisi

Nutrisi yang adekuat penting pada penyembuhan normal. Pada pasien malnutrisi, fibroplasia terhambat, angiogenesis menurun, dan penyembuhan luka serta remodeling semakin lama. Beberapa vitamin dan mineral berperan penting pada penyembuhan luka. Vitamin A menstimulasi fibroblast, ikatan silang kolagen dan epitalisasi. Kekurangan vitamin C akan mengganggu sintesis kolagen oleh fibroblast karena vitamin C merupakan kofaktor yang penting.

2.5.3 Perfusi Jaringan

Perfusi yang buruk akan menyebabkan terjadinya kekurangan oksigen. Oksigen dibutuhkan untuk replikasi fibroblast dan sel endotel, serta proses angiogenesis. Kadar oksigen yang rendah ditambah dengan asam laktat dari bakteri akan menyebabkan pH turun sehingga merusak jaringan dan penyampaian nutrisi terganggu. Salah satu penyebab perfusi jaringan adalah rokok.

2.5.4 Trauma Jaringan

Trauma jaringan yang minimal setelah pencabutan akan mempercepat proses penyembuhan. Peletakan insisi dan penjahitan

harus diperhatikan. Penjahitan tidak boleh terlalu menekan jaringan karena dapat menghambat penyembuhan.

2.5.5 Diabetes Mellitus

Menurut penelitian, infeksi lebih banyak terjadi karena *hyperglycemia* dibandingkan penderita diabetes yang terkontrol. *Hyperglycemia* menyerang sistem imun, termasuk fungsi neutrofil dan limfosit, kemotaksis, serta fagositosis. Glukosa darah yang tidak terkontrol akan menghambat permeabilitas sel darah merah dan merusak aliran darah di permukaan luka. Sehingga terjadi defisiensi nutrisi dan oksigen di daerah luka yang menyebabkan iskemia jaringan dan sel.

2.5.6 Hemostasis dan Debridemen Luka

Hemostasis yang sempurna sebelum penutupan luka akan mencegah terjadinya pembentukan hematoma *post operation* yang menyebabkan nekrosis. Debridemen luka yang baik akan mencegah terjadinya infeksi. Apabila terjadi nekrosis, penyembuhan luka akan menjadi lebih lama karena nekrosis memperlama terjadinya inflamasi.

2.5.7 Immunocompromise

Pada pasien *immunocompromise* seperti HIV, penggunaan obat-obatan akan menghambat penyembuhan luka. Penggunaan obat kortikosteroid eksogen akan menekan fibroblast, pembentukan kolagen, dan pembuluh darah.

2.6 ANGIOGENESIS

2.6.1 Definisi Umum

Angiogenesis adalah proses pertumbuhan pembuluh darah baru yang disebut neovaskularisasi, terjadi bersamaan dengan fibroplasia

dan saling bergantung satu sama lain (Falanga, 2003). Angiogenesis berfungsi untuk memenuhi kebutuhan oksigen dan nutrisi bagi kolagen dan matriks ekstraselular yang terbentuk (McCarley, 1993). Sel utama angiogenesis adalah sel endotel yang bermigrasi ke dasar luka, berproliferasi, dan membentuk pembuluh darah baru (Ferguson *et al*, 1998; Falanga, 2003). Angiogenesis dimulai dengan vasodilatasi dan hiperpermeabilitas kapilar yang diikuti oleh ekstrasvasi protein plasma yaitu protrombin dan fibrinogen ke dalam matriks ekstraselular. Fibrin yang dihasilkan dari kaskade ini berguna untuk adesi dan migrasi sel endotel (Bhushan *et al*, 2002). Migrasi sel endotel ke dalam luka bergantung pada sinyal kemotaktik matriks ekstraselular dan sel-sel sekitar. *Basic fibroblast growth faktor* (FGF-2) berperan pada mitosis sel endotel yang diperantarai *vascular endothelial growth faktor* (VEGF), *keratinocyte growth faktor* (KGF), dan *transforming growth faktor- α* (TGF- α). Fibronektin dan heparin merupakan sinyal migrasi dan stimulasi proliferasi sel endotel (Ferguson *et al*, 1998; Bhushan *et al*, 2002; Falanga, 2003).

Hari kedua setelah luka akut, sel-sel endotel di tepi luka mulai bermigrasi ke dalam ruang perivaskular, sedangkan yang di pembuluh darah mulai berproliferasi. Tekanan oksigen rendah pada kondisi luka dini, meningkatkan angionegeesis dan fibroplasia, serta merangsang makrofag memproduksi dan mensekresikan faktor-faktor angiogenik, termasuk TGF- β 1 yang menginduksi respon angiogenik dan FGF yang merupakan faktor penting dalam stimulasi angiogenesis FGF merupakan faktor terpenting dalam stimulasi angiogenesis (Ferguson *et al*, 1998; Bhushan *et al*, 2002; Falanga, 2003).

Matriks ekstraselular berperan penting dalam angiogenesis. Salah satu komponen *the provisional matrix* (PM) adalah *secreted protein acidic and rich in cysteine* (SPARC). SPARC menstimulasi angiogenesis pada pembentukan jaringan granulasi dan produksi kolagenase, stromelisin, serta gelatinase. Heparin dan fibronektin menstimulasi sel –sel endotel untuk membentuk pseudopodia yang melewati defek membran basalis di lokasi luka. FGF menstimulasi sel-sel melepaskan prokolagenase dan *plasminogen activator* (PA) yang merubah plasminogen menjadi plasmin dan mengaktivasi kolagenase. Enzim ini membantu memecah membran basalis dan memfasilitasi sel endotel bermigrasi ke dalam ruang perivaskular (Falanga, 2003).

2.6.2 Kontrol Fisiologi Angiogenesis

Seluruh permukaan kulit melapisi jaringan pembuluh darah yang luas yang sebagian besar terbentuk saat pembentukan fetus, tetapi jaringan dewasa dapat menginduksi angiogenesis pada respon saat luka. Kemampuan tersebut diatur oleh *pro-andantiangiogenic factors* yang terdapat pada tubuh (Tabel 2.1).

Tabel 2.1 Regulator Molekul Angiogenesis

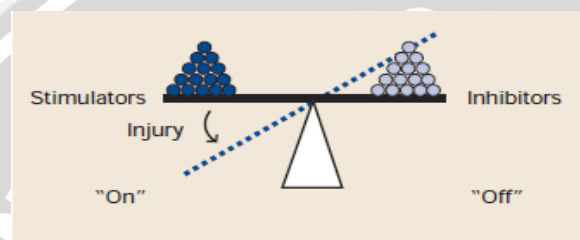
Endogenous Stimulators of Angiogenesis	
Adrenomedullin	Platelet-derived endothelial cell growth factor (PD-ECGF)
Angiogenin	Platelet-derived growth factor-BB (PDGF-BB)
Angiopoietin-1	Pleiotrophin (PTN)
Cyr-16	Progranulin
Del-1	Proliferin
Fibroblast growth factors: acidic (aFGF) basic (bFGF)	Thrombin
Follistatin	Thymosin beta-4
Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)	Transforming growth factor-alpha (TGF- α)
Interleukin-3 (IL-3)	Transforming growth factor-beta (TGF- β)
Interleukin-8 (IL-8)	Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α)
Leptin	Vascular endothelial growth factor (VEGF)/vascular permeability factor (VPF)
Midkine	
Placental growth factor (PIGF)	
Endogenous Inhibitors of Angiogenesis	
Angioarrestin	Kringle 5
Angiostatic steroids	Metalloproteinase inhibitors
Angiostatin	2-Methoxyestradiol
Antiangiogenic antithrombin III	Pigment epithelial-derived factor (PEDF)
Canstatin	Placental ribonuclease inhibitor
Cartilage-derived inhibitor	Plasminogen activator inhibitor
CD59 complement fragment	Platelet factor-4
Endostatin	Prolactin 16-kd fragment
Fibronectin fragment	Proliferin-related protein
Gro-beta	Retinoids
Heparinases	Thrombospondin-1v
Heparin hexasaccharide fragment	Transforming growth factor-beta(TGF- β)
Human chorionic gonadotropin	Tumstatin
Interferon $\alpha/\beta/\gamma$	Vasculostatin
Interferon inducible protein	Vasostatin
Interleukin-12 (IL-12)	

Sumber : *The Angiogenesis Foundation* (William, 2003)

Pro-angiogenic factors terdiri dari berbagai kelompok molekul, termasuk thrombin, fibrinogen fragments, thymosin beta 4, dan faktor pertumbuhan yang berupa protein yang bersirkulasi di dalam aliran darah, storedin platelets, dan sel inflamasi, serta diisolasi pada matriks ekstraselular. Produksi faktor – faktor tersebut diatur oleh gen sebagai ekspresi respon terhadap hypoxia dan inflamasi, seperti hypoxia-inducible factors (HIF) dan cyclooxygenase-2 (COX-2) (William, 2003).

Faktor inhibitor angiogenesis menekan pertumbuhan pembuluh darah. Beberapa inhibitor bersirkulasi dalam aliran darah pada tingkat

fisiologikal rendah, sedangkan yang lain disimpan di dalam matriks ekstraselular mengelilingi pembuluh darah. Keseimbangan fisiologi yang tepat ada di antara angiogenesis stimulators dan inhibitor endogenous, sehingga pertumbuhan pembuluh darah biasanya ditekan. Segera setelah luka, stimuli angiogenik dilepaskan ke daerah luka, dan pergeseran terjadi dalam keseimbangan regulator mendukung pertumbuhan vascular (Gambar 2.1) (William, 2003).



Gambar 2.1 Pertukaran Kontrol Angiogenesis

Keterangan: Regulasi fisiologi dari angiogenesis menunjukkan keseimbangan antara stimulator (*growth factors*) dan inhibitor. (William, 2003)

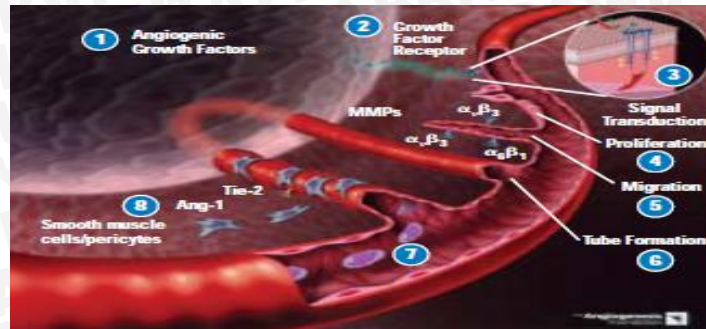
2.6.3 Kaskade Angiogenesis

Angiogenesis terjadi dalam kaskade yang teratur, baik secara molekular dan selular pada penyembuhan luka. Kaskade angiogenesis dijelaskan sebagai berikut (Gambar 2.2):

1. Faktor pertumbuhan angiogenik berikatan dengan reseptornya pada permukaan sel endothelial pada pembuluh darah vena yang ada (*parent vessels*).
2. Ikatan faktor pertumbuhan – reseptor mengaktifasi sinyal pertumbuhan pada sel endothelial.
3. Sel endothelial yang teraktivasi melepaskan enzim proteolytic yang dapat menghancurkan membran basal yang mengelilingi *parent vessels*.

4. Sel endothelial berproliferasi dan membentuk tunas keluar menembus membran basal.
5. Sel endothelial bermigrasi ke arah daerah luka menggunakan molekul adhesi permukaan sel yang disebut integrins ($\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, and $\alpha_5\beta_1$).
6. Pada bagian depan tunas pembuluh darah, enzim yang dikenal sebagai matrix metalloproteinases (MMPs) melarutkan jaringan matrix disekitarnya.
7. Tunas vascular membentuk kanal tubular yang terhubung untuk membentuk *vascular loops*.
8. *Vascular loops* berdiferensiasi menjadi cabang afferent (*arterial*) dan efferent (*venous*).
9. Pembuluh darah baru mengalami maturasi dengan menarik *mural cells* (sel otot polos dan *pericytes*) untuk menstabilkan struktur vascular.
10. Darah mulai mengalir melalui pembuluh darah baru yang stabil.

Proses kompleks antara interaksi faktor pertumbuhan – reseptor, sel – sel, dan sel – matriks membentuk karakteristik dari proses angiogenesis, dengan mengabaikan *inciting stimuli* atau lokasi luka pada tubuh (William, 2003).



Gambar 2.2 Kaskade Angiogenesis

Keterangan: (1) Jaringan luka memproduksi dan melepaskan *growth factors* yang (2) berikatan dengan reseptornya pada sel endothelial (3) mengaktifkan jalur sinyal transduksi dan (4) stimulasi proliferasi endothelial (5) migrasi, dan (6) pembentukan *vascular tube* (7) sumsum tulang yang berasal dari sel batang endothelial bergerak dan bergabung dengan pembuluh darah (8) stabilisasi vaskular terjadi melalui perekutan sel otot polos dan perisit. (William, 2003)

2.6.4 Model Angiogenesis dari Penyembuhan Luka

Angiogenesis sangat penting proses fisiologi dan patologi, termasuk penyembuhan luka. Pembuluh darah baru akan membentuk suatu susunan sistem aliran darah kompleks di dalam jaringan dan akan menyuplai nutrisi. Pada tahap awal, sebelum pembentukan aliran darah, dapat dikarakteristikan dengan tiga peristiwa, yaitu :

1. *Angiogenesis initiation*

Pada pembuluh darah yang sudah matang, sel endotel akan dilapisi oleh *mural cells* (seperti pericytes) dan secara kimia dipertahankan dalam keadaan diam karena banyaknya angiopoietin-1 (Ang1) (Augustin *et al*, 2009). Namun, pada keadaan patologis, keadaan diam tersebut diubah oleh permukaan sel pengikat *angiogenic growth factors*, seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Ikatan VEGF

menginduksi produksi dan melepaskan angiopoietin-2 (Ang2) dan ekspresi berlebihan mengakibatkan aktivasi sel endotel dan pelepasan *mural cells*. Sehingga, sel endotel dapat lepas dari pembuluh darah utama dan bermigrasi ke sumber VEGF (C.Jang *et al*, 2009).

2. *Angiogenesis extension*

Ketika bermigrasi melalui *extracellular matrix* (ECM), sel endotel tetap berikatan dengan sel endotel lain membentuk kapiler baru. Ujung sel menunjukkan perpanjangan dari kapiler, sedangkan tangkai sel berproliferasi dan menambah anak sel untuk pertumbuhan tunas (Gerhardt, 2003). Sel endotel bermigrasi dan berproliferasi adalah aktivitas yang penting pada perpanjangan kapiler (De Smet *et al*, 2009).

3. *Maturation*

Pada tahap pembentukan pembuluh darah selanjutnya, sel endotel mengeluarkan *platelet-derived growth factor-B* (PDGF-B), yang menyebabkan proliferasi *pericytes* dan migrasi ke kapiler. *Pericytes* menghasilkan Ang1 dan konsentrasi lokal akhirnya mengeluarkan sesuai Ang2. Dengan dominasi Ang1 dan cakupan *pericytes*, sel endotel mulai berubah dari fenotipe aktif kembali ke keadaan diam, dan kapiler menjadi stabil (Augustin *et al*, 2009).

2.7 PEMBULUH DARAH

2.7.1 Tipe Pembuluh Darah Arteri

Terdapat tiga tipe arteri di dalam tubuh, yaitu *elastic arteries*, *muscular arteries*, dan *arterioles*. Arteri yang keluar dari jantung untuk

mendistribusikan darah yang mengandung oksigen menunjukkan percabangan yang progresif. Pada setiap percabangan, diameter luminal arteri semakin berkurang, sampai pembuluh darah terkecil, kapiler, terbentuk.

- a. *Elastic arteries*, pembuluh darah terbesar di dalam tubuh, termasuk cabang *pulmonary* dan aorta dengan cabang utama mereka, *brachiocephalic*, karotis, subklavia, vertebral, *pulmonary*, dan arteri iliac. Dinding pembuluh darah terbentuk dari serat jaringan ikat elastik. Fiber menyebabkan ketahanan dan fleksibilitas selama darah mengalir.
- b. *Muscular arteries*, pembuluh darah terbanyak di dalam tubuh. Dinding pembuluh darah mengandung banyak serat otot polos.
- c. *Arterioles*, cabang terkecil dari sistem arteri. Dindingnya mengandung satu sampai lima lapisan serat otot polos. *Arterioles* mengalirkan darah ke pembuluh darah terkecil, kapiler. Kapiler menghubungkan *arterioles* dengan vena terkecil atau *venules*.

(Eroschenko, 2008)

2.7.2 Struktur Arteri

Dinding arteri biasanya mengandung tiga lapisan konsentris atau *tunics*. Lapisan terdalam adalah *tunica intima*. Lapisan ini terdiri dari *simple squamous epithelium*, yang disebut *endothelium*, dan di bawah jaringan ikat subendotelial. Lapisan tengah adalah *tunica media*, terbentuk dari serat otot polos. Diantara sel otot polos terdapat sejumlah serat elastik dan retikular. Pada arteri, otot polos memproduksi matriks ekstraselular. Lapisan terluar, adalah *tunica*

adventitia, terbentuk dari kolagen tipe I dan serat jaringan ikat elastik (Eroschenko, 2008).

Dinding pada beberapa *muscular arteries* menunjukkan dua ikatan tipis dan bergelombang serat elastik. *Internal elastic lamina* terletak diantara *tunica intima* dan *tunica media*, lapisan ini tidak terdapat pada arteri terkecil. *External elastic lamina* terletak pada perifer dari *muscular tunica media* dan terdapat pada *muscular arteries* besar (Eroschenko, 2008).

2.7.3 Struktur Vena

Kumpulan kapiler akan membentuk pembuluh darah yang lebih besar yang disebut vena. Darah vena awalnya mengalir ke *postcapillary venules* yang lebih kecil, kemudian ke vena yang berukuran lebih besar. Dibandingkan dengan arteri, biasanya vena memiliki dinding lebih banyak dan lebih tipis, diameter lebih besar, dan variasi struktural yang lebih besar (Eroschenko, 2008).

Vena dengan ukuran besar dan sedang, khususnya pada ekstremitas, memiliki katup. Karena tekanan darah yang rendah pada vena, darah mengalir lambat ke jantung. Fungsi dari katup adalah untuk menghindari adanya aliran balik dari jantung. Ketika darah mengalir ke jantung, tekanan pada vena memaksa katup untuk membuka. Ketika darah mengalir kembali, katup akan menutup lumen dan menghindari darah mengalir kembali dari jantung (Eroschenko, 2008).

Dinding vena mengandung tiga lapisan atau *tunics*. *Tunica intima* pada vena besar menunjukkan endothelium dan jaringan ikat subendothel yang menonjol. Pada vena besar, otot *tunica media* tipis dan otot polos bercampur dengan serat jaringan ikat. Pada vena

besar, *tunica adventitia* paling tebal. Ikatan longitudinal serat otot polos umum terdapat pada jaringan ikat lapisan ini (Eroschenko, 2008).

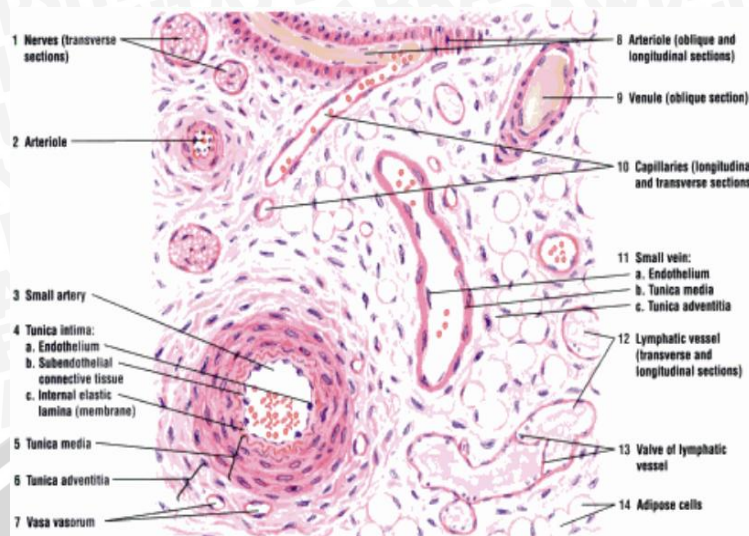
2.7.4 Vasa Vasorum

Dinding pada arteri dan vena yang besar terlalu tebal untuk menerima nutrisi melalui difusi langsung dari lumina. Sehingga, nutrisi dinding tersebut disediakan oleh pembuluh darah kecil yang mereka miliki yang disebut *vasa vasorum* (*vessels of the vessel*). *Vasa vasorum* memungkinkan pertukaran nutrisi dan metabolisme dengan sel pada *tunica adventitia* dan *tunica media* (Eroschenko, 2008).

2.7.5 Tipe Pembuluh Darah Kapiler

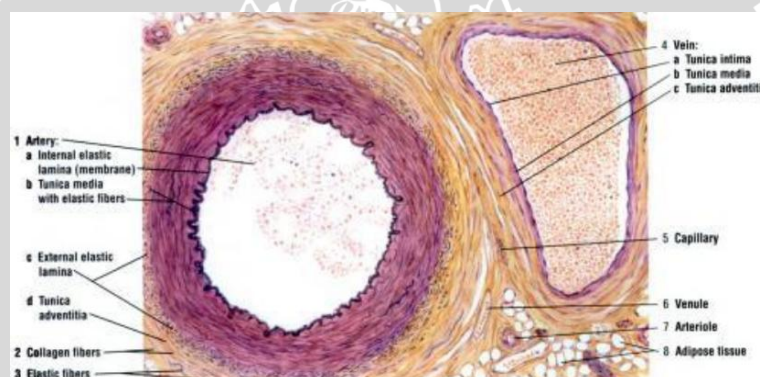
Kapiler merupakan pembuluh darah terkecil, memiliki diameter $\pm 8 \mu\text{m}$. Kapiler memiliki beberapa tipe, yaitu

- Continous capillaries*, paling banyak ditemukan. Terdapat di otot, jaringan ikat, saraf, kulit, organ pernafasan, dan kelenjar eksokrin. Pada tipe kapiler ini, sel endotel berupa lapisan endotel yang padat dan tidak terputus.
- Fenestrated capillaries*, memiliki karakter berupa *fenestration* (pori) pada sitoplasma sel endotel yang berguna untuk pertukaran molekul antara darah dan jaringan. Terdapat pada jaringan endokrin dan kelenjar, usus kecil, dan glomerulus.
- Sinusoidal (discontinous) capillaries*, pembuluh darah yang terlihat tidak teratur dan berbelit – belit. Memiliki diameter yang lebih lebar sehingga memperlambat aliran darah. Sambungan sel endotel jarang terdapat pada *sinusoidal capillaries*, dan terdapat jarak yang jauh antara setiap sel endotel. Terdapat pada hati, sumsum tulang, dan limpa. (Eroschenko, 2008)



Gambar 2.3 Pembuluh Darah pada Jaringan Ikat

Sumber : Eroschenko, 2008



Gambar 2.4 Muscular Arteri dan Vena Potongan Transversal

Sumber : Eroschenko, 2008

2.8 ALPUKAT (PERSEA AMERICANA)

Tanaman alpukat berasal dari dataran rendah/tinggi Amerika Tengah dan diperkirakan masuk ke Indonesia pada abad ke-18. Secara resmi antara tahun 1920-1930 Indonesia telah memperkenalkan 20 varietas alpukat dari Amerika Tengah dan Amerika Serikat untuk memperoleh varietas-varietas unggul guna meningkatkan kesehatan dan gizi masyarakat, khususnya di daerah dataran tinggi (BAPPENAS, 2000).

2.8.1 Klasifikasi

Divisi : Spermatophyta

Anak divisi : Angiospermae

Kelas : Dicotyledoneae

Bangsa : Ranales

Keluarga : Lauraceae

Marga : Persea

Varietas : *Persea americana* Mill (BAPPENAS, 2000)

2.8.2 Morfologi Tanaman

Varietas alpukat yang ada di Indonesia dapat digolongkan menjadi dua, yaitu varietas unggul dan varietas lainnya. Menteri pertanian telah menetapkan dua varietas unggul, yaitu alpukat ijo panjang dan alpukat ijo bundar (Kalie 1997).

Alpukat ijo panjang memiliki tinggi pohon 5-8 m, bentuk daun bulat panjang dengan tepi rata. Bobot buah alpukat ijo panjang mencapai 300-500 g/buah dengan bentuk buahnya pear (pyriform), serta rasa yang dimiliki, gurih, dan agak lunak. Diameter buah alpukat ijo panjang 6,5-10 cm dengan rata-rata 8 cm dan panjang buah 11,5-18 cm dengan rata-rata 14 cm (BAPENNAS, 2000).

Varietas lain merupakan kelompok varietas yang digunakan sebagai plasma nutfah bagi instalasi penelitian dan pengkajian teknologi, Tlekung, Malang (Kalie, 1997).

2.8.3 Khasiat Umum Alpukat

Bagian tanaman alpukat yang banyak dimanfaatkan adalah buahnya sebagai makanan buah segar. Selain itu pemanfaatan daging buah alpukat yang biasa dilakukan masyarakat Eropa adalah digunakan sebagai bahan pangan yang diolah dalam berbagai

masakan. Manfaat lain dari daging buah alpukat adalah untuk bahan dasar kosmetik. Bagian lain yang dapat dimanfaatkan adalah daunnya yang muda sebagai obat tradisional (obat batu ginjal, rematik) (Teguh, 2011).

Selain untuk konsumsi bahan pangan, alpukat juga memiliki manfaat memperkuat daya antibiotik dalam melawan bakteri. Alpukat berperan dalam melawan bakteri yang tak mempan dibunuh alkohol. Salah satu zat yang dikandung alpukat ini dapat mengikis mekanisme pertahanan *Staphylococcus aureus* (Maharti, 2012).

Biji buah alpukat dapat digunakan untuk sakit gigi dan kencing manis. Sedangkan daunnya dapat digunakan untuk diuretic, anti bacterial, anti radang, hipertensi, anti diabetes, laksatif, anti parasit, dan perdarahan (Duke *et al*, 2002).

2.8.4 Kandungan Aktif

Alpukat kaya dengan kandungan kimia, antara lain saponin, alkaloida, flavonoida, polifenol, dan quersetin (Litbang Pertanian, 2002).

Saponin adalah jenis glikosida yang banyak ditemukan dalam tumbuhan. Saponin diklasifikasikan menjadi 2 yaitu : saponin steroid dan saponin triterpenoid. Steroid saponin memiliki efek anti jamur. Saponin steroid diekskresikan setelah konjugasi dengan asam glukoronida dan digunakan sebagai bahan baku pada proses biosintesis dari obat kortikosteroid. Saponin triterpenoid merupakan suatu senyawa yang mudah dikristalkan lewat asetilasi sehingga dapat dimurnikan. (Hartanto, 2009). Saponin dapat mempercepat pembentukan pembuluh darah baru karena memiliki efek yang sama dengan bFGF (*basic Fibroblast Growth Factor*) yang berperan penting

dalam pembentukan *tube formation* pembuluh darah baru dan stimulasi proses angiogenesis (Morisaki *et al*, 2004). Selain itu, saponin juga dapat meningkatkan ekspresi mRNA dari VEGF pada sel endotel pembuluh darah (Lei *et al*, 2008).

Flavonoid merupakan golongan polifenol sehingga memiliki sifat kimia senyawa fenol, yaitu bersifat agak asam sehingga dapat larut dalam basa. Karena memiliki sejumlah gugus hidroksil, flavonoid merupakan senyawa polar sehingga umumnya flavonoid larut dalam pelarut polar seperti etanol, methanol, butanol, aseton, air, dan sebagainya. Menurut berbagai literatur, flavonoid sebagai derivat dari fenol dapat menyebabkan rusaknya susunan dan perubahan mekanisme permeabilitas dari dinding sel bakteri sehingga dikatakan memiliki sifat antibakteri. Flavonoid secara umum dikenal dengan kemampuan antioksidan yang bergantung pada struktur molekulnya, posisi gugus hidroksil memiliki peranan dalam fungsi antioksidan dan aktivitas menyingkirkan radikal bebas (Maharti, 2012). Flavonoid dapat mempercepat aktivasi makrofag dan menyebabkan produksi *growth factors*, termasuk VEGF yang berperan dalam proses angiogenesis, menjadi lebih cepat sehingga flavonoid dapat meningkatkan kecepatan proses angiogenesis (Simatupang, 2003).

Tannin merupakan senyawa oligomerik dengan unit struktur multiple grup fenol bebas yang dapat berikatan dengan protein membentuk kompleks tannin-protein *insoluble* atau *soluble*. Berdasarkan struktur molekulnya tannin dibagi dua, yaitu tannin terhidroksil dan tannin terkondensasi. Tannin terhidroksi merupakan molekul dengan karbohidrat polyol (biasanya D-glukosa) sebagai inti. Sedangkan tannin terkondensasi merupakan oligomer dari polimer-

polimer flavonoid yang dihubungkan ikatan-ikatan karbon yang tidak pecah oleh proses hidrolisis (Maharti, 2012). Menurut beberapa penelitian, tannin dapat menjadi inhibitor angiogenesis. Tannin dapat menghambat pembentukan pembuluh darah baru, misalnya pada sel kanker (Huzainken, 2012).

Tabel 2.2 Konstituen Fitokimia pada Daun, Daging Buah, dan Biji

Persea americana (mg/100g)

Konstituen	Daun	Daging Buah	Biji
Saponins	1.29±0.08	0.14±0.01	19.21±2.81
Tannins	0.68±0.06	0.12±0.03	0.24±0.12
Flavonoids	8.11±0.14	4.25±0.16	1.90±0.07
Cyanogenic glycosides	ND	ND	0.06±0.02
Alkaloids	0.51± 0.21	0.14±0.00	0.72±0.12
Phenols	3.41± 0.64	2.94±0.13	6.14±1.28
Steroids	1.21±0.14	1.88±0.19	0.09±0.00

Keterangan; Nilai adalah rata-rata ± dari standar deviasi penentuan rangkap tiga

(Arukwe et al, 2012)

2.9 Dosis

Pada percobaan terpisah, tikus jantan diperlakukan dengan peningkatan dosis (1, 2, 4, dan 8 g/kg berat badan) selama 14 hari. Dosis dinaikkan sampai 4g/kg berat badan tidak menunjukkan tanda-tanda toksisitas, sementara tikus tetap aktif secara fisik dan mengonsumsi makanan serta minuman biasa. Dosis 1g/kg berat badan merupakan dosis yang dapat mempercepat penyembuhan luka, sehingga digunakan dosis 300mg/kgBB (Nayak *et al*, 2008).

2.10 Anatomi Gigi Tikus

Anatomi gigi pada tikus terdiri dari 4 gigi insisivus yaitu dua di rahang atas dan dua di rahang bawah dengan bentuk panjang dan tajam, dan 12 gigi molar yang terletak di bagian belakang rongga mulut tikus yaitu enam di rahang atas dan enam di rahang bawah (terdapat tiga gigi di setiap sisi rahang). Di antara gigi insisivus dan molar terdapat jarak/diastema yang lebar (Murdoch, 1999 dalam Hutomo, 2010).