

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Luka Pasca Ekstraksi Gigi

Di Indonesia ekstraksi gigi menempati tiga besar perawatan kesehatan gigi yang paling banyak dilakukan pada tiap provinsinya (HPEQ, 2010). Hal ini dikarenakan banyak hal yang dapat menyebabkan gigi menjadi indikasi ekstraksi, mulai dari adanya penyakit periodontal, karies, infeksi periapikal, hingga terjadinya trauma (Howe, 1999). Ekstraksi gigi merupakan suatu tindakan pengambilan gigi dari soket yang tertanam pada tulang, bersifat irreversibel dan idealnya meninggalkan trauma minimal terhadap jaringan pendukung gigi sehingga bekas pencabutan dapat sembuh dengan sempurna (Shafer *et al.*, 2009; Pedlar, 2007; Balaji SM, 2007).

Sebagai prosedur yang traumatis, ekstraksi gigi dapat mengakibatkan kerusakan langsung baik pada tulang alveolar maupun jaringan lunak sekitarnya sehingga dapat menimbulkan terjadinya luka (Steiner, 2008; Datarkar, 2007). Luka adalah terputusnya kontinuitas permukaan luar tubuh atau permukaan internal organ yang disebabkan oleh tindakan bedah, cedera atau trauma (Gardner dan Tweedle, 2002). Luka pasca ekstraksi gigi tidak berbeda dengan luka lain pada tubuh (Datarkar, 2007). Ketika terjadi luka, tubuh akan menginisiasi untuk melakukan penyembuhan (Andreasen *et al.*, 2007).

2.2 Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka merupakan reaksi dari organisme multiseluler pada jaringan yang rusak untuk mengembalikan kontinuitas dan fungsi dari jaringan

atau organ (Andreasen *et al.*, 2007). Penyembuhan luka dibagi menjadi 3 fase, yaitu fase inflamasi, fase proliferaatif dan fase remodeling (Miloró, 2004).

2.2.1 Fase Inflamasi

Fase inflamasi merupakan pertanda awal respon perbaikan dari tubuh berlangsung selama 3 sampai 5 hari yang diawali dengan vasokonstriksi. Vasokonstriksi merupakan respon spontan dari tubuh ketika terjadi perdarahan yang diikuti oleh trombosit yang secara cepat menuju lokasi cedera dan menempel satu sama lain membentuk sumbatan untuk mencapai hemostasis. Setelah hemostasis tercapai, vasokonstriksi digantikan oleh vasodilatasi yang dapat meningkatkan permeabilitas pembuluh darah sehingga memungkinkan plasma darah dan mediator selular lainnya beredar. Hal ini memungkinkan neutrofil dan makrofag menuju ke lokasi cedera (Miloró, 2004).

Neutrofil memiliki peranan penting dalam fagositosis bakteri dan debris. Selain itu, neutrofil juga menghasilkan sitokin yang dapat menstimulasi makrofag. Makrofag menghasilkan faktor pertumbuhan yang digunakan untuk meregulasi proliferasi fibroblas serta menstimulasi pembentukan angiogenesis (Hameedaldeen *et al.*, 2004).

2.2.2 Fase Proliferasi

Setelah itu diikuti oleh fase proliferasi yang dimulai kurang lebih di hari ketiga setelah terjadinya cedera dan berlangsung hingga 3 minggu. Pada fase ini terjadi pembentukan jaringan granulasi yang mengandung sel-sel inflamasi dan fibroblas. Fibroblas mensintesis matriks ekstraseluler (ECM) baru dan kolagen yang belum matang (tipe III). Kolagen akan mendukung terbentuknya pembuluh darah baru (Miloró, 2004).

Pembentukan pembuluh darah baru atau angiogenesis berasal dari pembuluh darah terputus yang tercetus oleh hipoksia luka serta dengan faktor pertumbuhan yang dikeluarkan oleh makrofag khususnya VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) dan FGF-2 (*Fibroblas Growth Factor*) (Hameedaldeen *et al.*, 2004). Dalam fase proliferasi juga terbentuk reepitelisasi di permukaan luka yang diikuti oleh kontraksi luka (Miloro, 2004).

2.2.3 Fase Remodeling

Fase proliferasi akan digantikan oleh remodeling yang progresif dan penguatan jaringan parut yang belum matang. Pada tahapan ini akan terlihat fibroblas yang mulai mengalami degradasi dan kolagen tipe III yang secara perlahan digantikan oleh kolagen tipe I. Dengan begitu kekuatan tarik akan semakin meningkat. Tahapan ini disebut fase remodeling dan dapat berlangsung selama beberapa tahun (Miloro, 2004).

2.2.4 Penyembuhan Luka Pasca Ekstraksi Gigi

Segera setelah ekstraksi gigi, darah akan mengisi daerah soket pasca ekstraksi (Miloro, 2004). Dalam sehari, tepi dari darah yang mengisi soket dalam bentuk gumpalan darah menunjukkan adanya edema dan infiltrasi sel neutrofil. Dalam 2-4 hari, fibroblas dan sel endotelial berproliferasi dan masuk bertahap ke dalam gumpalan. Proses ini disebut organisasi gumpalan darah. Pada saat yang sama, pembuangan debris (jaringan nekrosis, sel mati dan pecahan tulang yang mati) dari luka juga terjadi, dan diselesaikan oleh neutrofil, makrofag dan sel osteoklas (Purkait, 2011).

Setelah berlangsung 7 hari, gumpalan akan mulai digantikan dengan jaringan granulasi (Steiner, 2008). Pada minggu kedua, fibroplasia dan pembuluh darah baru mulai berpenetrasi ke dalam pusat bekuan darah. Trabekula dari

osteoid menyebar perlahan ke dalam bekuan darah dari alveolus dan resorpsi osteoklast dari tepi kortikal pada kortikal margin soket alveolar menjadi lebih jelas (Miloró, 2004).

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 jaringan parut. (Miloró, 2004). Setelah 20 hari, jaringan granulasi akan digantikan oleh kolagen dan tulang akan mulai dibentuk pada basal dan perifer soket ekstraksi. Pada minggu ke 5, kurang lebih 2/3 soket ekstraksi akan terisi oleh tulang (Steiner, 2008).

2.3 Angiogenesis

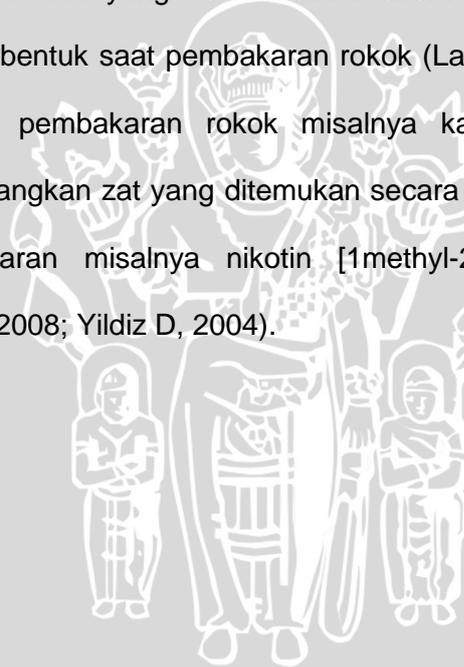
Dalam fase penyembuhan luka dikenal adanya angiogenesis. Angiogenesis merupakan pembentukan pembuluh darah baru dari pembuluh darah yang sudah ada sebelumnya yang terbentuk baik dalam keadaan fisiologis maupun patologis (Seed dan Walsh, 2008; Adair dan Montani, 2011). Angiogenesis dapat terjadi dalam menanggapi kondisi hipoksia atau iskemik dan dimulai dengan terjadinya vasodilatasi serta peningkatan permeabilitas pada endotel (Sauze *et al.*, 2004; Griffioen dan Molema, 2000).

Salah satu *signaling pathway* melibatkan peran dari aliran tekanan oksigen yang merangsang ekspresi dari faktor transkripsi yang disebut *hypoxia-inducible factor* (HIF) pada sel endotel. HIF dapat mengikat urutan spesifik DNA yang mengatur ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) yang memiliki peran penting merangsang terjadinya proses angiogenesis (Diegelmann dan Evans, 2004; Griffioen dan Molema, 2000). Kemudian seiring dengan

angiogenesis yang terjadi pada tempat luka, lama kelamaan tekanan oksigen kembali pada level yang normal yang kemudian berdampak pada menurunnya sintesis VEGF sehingga pada akhirnya aktivitas angiogenesis dapat berhenti (Diegelmann dan Evans, 2004).

2.4 Asap Rokok

Asap rokok mengandung lebih dari 4.000 zat kimia yang teridentifikasi, termasuk lebih dari 50 zat yang diketahui dapat menyebabkan kanker (Moir *et al.*, 2008). Zat-zat tersebut ada yang secara alami ditemukan dalam rokok dan adapula yang baru terbentuk saat pembakaran rokok (Larsson *et al.*, 2012). Zat yang terbentuk saat pembakaran rokok misalnya karbon monoksida dan hidrogen sianida. Sedangkan zat yang ditemukan secara alami dalam rokok dan keluar saat pembakaran misalnya nikotin [1methyl-2-(3-pyridyl-pyrrolidine), $C_{10}H_{14}N_2$] (Moir *et al.*, 2008; Yildiz D, 2004).



Tabel 2.1 Kandungan Asap Rokok (Geiss O dan Kotzias D, 2007)

Compound	Concentration/Cigarette (% of total effluent)	Compound	Concentration/Cigarette (% of total effluent)
Nitrogen	280-120 mg (56-64 %)	Methyl- formate	20-30 µg
Oxygen	50-70 mg (11-14 %)	Other volatile Acids	5-10 µg
Carbon Dioxide	45-65 mg (9-13 %)	Formaldehyde	20-100 µg
Carbon Monoxide	14-23 mg (2-5 %)	Acetaldehyde	400-1400 µg
Water	7-12 mg (1.5-2.5 %)	Acrolein	60-140 µg
Argon	5 mg (1 %)	Other Volatile Aldehydes	80-140 µg
Hydrogen	0.5-1.0 mg	Acetone	100-650 µg
Ammonia	10-130 µg	Other volatile Ketones	50-100 µg
Nitrogen Oxides NOx	100-680 µg	Methanol	80-100 µg
Hydrogen Cyanide	400-500 µg	Other Volatile Alcohols	10-30 µg
Hydrogen Sulfide	20-90 µg	Acetonitrile	100-150 µg
Methane	1.0-2.0 mg	Other Volatile Nitriles	50-80 µg
Other volatile Alkanes	1.0-1.6 mg	Furan	20-40 µg
Volatile Alkenes	0.4-0.5 mg	Other Volatile Furanes	45-125 µg
Isoprene	0.2-0.4 mg	Pyridine	20-200 µg
Butadiene	25-40 µg	Picolines	15-80 µg
Acetylene	20-35 µg	3-Vinylpyridine	7-30 µg
Benzene	6-70 µg	Other volatile Pyridines	20-60 µg
Toluene	5-90 µg	Pyroole	0.1-10 µg
Styrene	10 µg	Pyrrolidine	10-18 µg
Other aromatic hydrocarbons	15-35 µg	N-Methylpyrrolidine	2.0-3.0 µg
Formic Acid	200-600 µg	Volatile Pyrazines	3.0-8.0 µg
Acetic Acid	300-1700 µg	Methylamine	4-10 µg
Propionic Acid	100-300 µg	Other aliphatic Amines	3-10 µg

2.4.1 Asap Rokok Terhadap Sistemik

Kandungan zat-zat kimia dalam asap rokok tersebut dapat menghasilkan radikal bebas yang berbahaya bagi tubuh (Youngson, 2005). Radikal bebas merupakan molekul dengan elektron tidak berpasangan yang tidak stabil dan mudah bereaksi dengan senyawa lain. Secara normal tubuh kita dapat mengatasi keberadaan radikal bebas sehingga tidak memberikan dampak negatif, namun ada keadaan dimana produksi radikal bebas tinggi sehingga tubuh tidak dapat mengatasinya yang disebut stres oksidatif (Sarma *et al.*, 2010).

Stres oksidatif dapat merusak komponen sel seperti lipid dan protein serta merusak fungsi sel seperti migrasi dan proliferasi sehingga sel-sel dalam tubuh dapat kehilangan fungsinya (Hameedaldeen *et al.*, 2014). Maka dari itu

keberadaan asap rokok dapat menimbulkan berbagai macam penyakit dalam tubuh seperti penyakit pada paru-paru, jantung, kanker bahkan dapat menyebabkan kematian (U.S. Department of Health and Human Services, 2014).

2.4.2 Asap Rokok Terhadap Penyembuhan Luka

Keberadaan radikal bebas yang banyak dan tidak dapat diimbangi oleh antioksidan dalam tubuh menciptakan kondisi stres oksidatif yang juga memiliki pengaruh negatif terhadap proses penyembuhan luka (Agarwal *et al.*, 2009). Stres oksidatif dapat mempengaruhi sel-sel yang berperan dalam penyembuhan luka misalnya dengan merusak fungsi fibroblas sehingga menghambat sintesis ECM (*Extra Cellular Matrix*) dan menyebabkan fibroblas resisten terhadap degradasi serta meningkatkan apoptosis pada keratinosit sehingga mengganggu proses penyembuhan luka (Hameedaldeen *et al.*, 2014).

Selain itu, kandungan dalam asap rokok menunjukkan efek negatif langsung terhadap penyembuhan luka (Ahn *et al.*, 2008). Nikotin sebagai salah satu kandungan dalam asap rokok dapat mempengaruhi proses penyembuhan luka dengan menghambat pertumbuhan fibroblas, fibronektin dan kolagen (Giorgetti *et al.*, 2012). Dengan efek vasokonstriksi, nikotin mengurangi jumlah darah, sehingga menginterferensi suplai oksigen dan menginduksi iskemia jaringan (Ahn *et al.*, 2008; Sorensen *et al.*, 2009). Nikotin juga menghambat ekspresi sitokin yang berhubungan dengan pembentukan pembuluh darah baru sehingga menghambat terjadinya angiogenesis (Giorgetti *et al.*, 2012).

Selain nikotin, kandungan karbon monoksida dalam asap rokok juga dapat mempengaruhi proses penyembuhan luka. Karbon monoksida dapat menyebabkan hipoksia jaringan dan secara agresif berikatan dengan hemoglobin 200 kali lebih efektif daripada oksigen sehingga mengurangi fraksi oksigen pada

peredaran darah. Sedangkan hidrogen sianida memiliki efek merusak metabolisme oksigen pada jaringan (Siana *et al.*, 1989; Jensen *et al.*, 1991; Ahn *et al.*, 2008).

2.4.3 Proses Penyembuhan Luka pada Perokok

Beberapa jenis sel dan tahapan penting pada proses penyembuhan luka telah terbukti terpengaruh oleh asap rokok. Pada fase inflamasi, merokok dapat menyebabkan ketidakseimbangan migrasi sel darah putih sehingga mengakibatkan ketidakmampuan tubuh untuk mengatasi infeksi bakteri saat terjadi luka (Ahn *et al.*, 2008; McMaster *et al.*, 2008).

Selanjutnya pada fase proliferasi, merokok dapat mengurangi terjadinya merusak fungsi fibroblas, menghalangi reepitelisasi, mengurangi jumlah matriks untuk menutup luka serta mengganggu keseimbangan protease yang penting untuk penyembuhan luka (Ahn *et al.*, 2008). Selain itu keberadaan asap rokok juga dapat menghambat terjadinya angiogenesis (Melkonian *et al.*, 2002).

2.5 Daun Kemangi (*Ocimum sanctum* Linn)

Ocimum sanctum tersebar luas di seluruh dunia meliputi Eropa, Mediterania, Asia Pasifik, Amerika, Timur Tengah, Australia, termasuk Indonesia (Kurniawati, 2010). Di Indonesia tanaman ini dikenal dengan beberapa nama daerah seperti kemangi, lampes, klampes dan kemangen, serta sering dijumpai sebagai pelengkap makanan maupun digunakan untuk pengobatan herba (Agromedia, 2008; Kurniawati, 2010).

2.5.1 Taksonomi dan Morfologi Kemangi

Taksonomi kemangi adalah sebagai berikut:

Kingdom : *Plantae*

Division : *Magnoliophyta*

Class : *Magnoliopsida*

Order : *Lamiales*

Family : *Lamiaceae*

Genus : *Ocimum*

Species : *sanctum*

Binomial name : *Ocimum sanctum* L. (Joseph dan Nair, 2013).



Gambar 2.1 *Ocimum sanctum* (Hariana, 2008)

Kemangi (*Ocimum sanctum*) merupakan tanaman berbatang basah dengan tinggi yang dapat mencapai 1,5 m. Ciri khas kemangi dapat dilihat dari daunnya yang panjang, berbentuk taji atau bulat telur, ujung tumpul atau tajam, panjang sampai 5 cm, bergerigi atau rata, wangi dan rasanya pahit (Agromedia, 2008). Batang kemangi berbentuk bulat, berbulu berwarna hijau dan kadang keunguan. Ciri lain adalah bunga yang bergerombol dan mahkota bunga yang berwarna keunguan. Selain memiliki bunga, kemangi juga memiliki biji dengan ukuran 0,1 mm (Hadipoentyanti dan Wahyoeni, 2008).

2.5.2 Kandungan Daun Kemangi

Hasil analisis kualitatif ekstrak sampel daun *Ocimum sanctum* menunjukkan keberadaan kandungan seperti tannin, saponin, flavonoid, steroid dan terpenoid (Devendran dan Balasubramanian, 2011).

Tabel 2.2 Analisis Kualitatif Skrining Fitokimia Sampel Daun *Ocimum sanctum* (Devendran dan Balasubramanian, 2011)

Kandungan <i>Ocimum sanctum L</i>	+/-
Alkaloid	+
Tannin	+
Saponin	+
Steroid	+
Terpenoid	+
Flavonoid	+
Phlobatannin	-
Cardiac glyseride	+

2.5.3 Khasiat Daun Kemangi

Kandungan dalam daun *Ocimum sanctum* dapat mempercepat penyembuhan luka melalui beberapa mekanisme. Saat terjadi luka, kandungan kemangi dapat memicu terjadinya peningkatan sintesis dan deposisi kolagen (Singh *et al.*, 2014). Saponin dan tannin yang terdapat dalam daun *Ocimum sanctum* mempercepat proses penyembuhan luka melalui pengikatan radikal bebas dan spesies reaktif oksigen, meningkatkan kontraksi luka, serta meningkatkan pembentukan fibroblas dan epitelisasi (Paul *et al.*, 2010; Pawar dan Toppo, 2012). Sedangkan flavonoid yang terkandung memiliki sifat antioksidan dan kemampuan untuk mencegah terjadinya keadaan hipoksia

jaringan, sehingga mampu mencegah komplikasi penyembuhan luka yang disebabkan oleh kandungan rokok seperti nikotin, karbon monoksida, dan hidrogen sianida (Ramesh dan Satakopan, 2010; Tulsawani *et al.*, 2013).

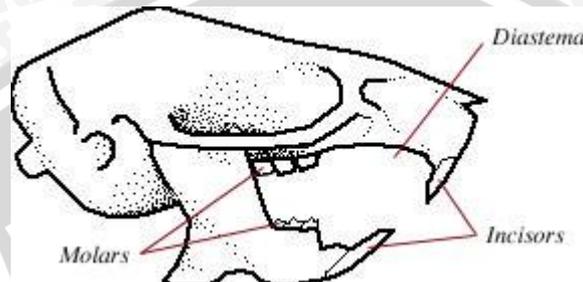
Ekstrak daun kemangi terbukti dapat mempercepat penyembuhan luka sayatan punggung tikus dengan dosis 400mg/kgBB dan 800mg/kgBB (Shetty *et al.*, 2008). Sehingga pada penelitian ini digunakan dosis yang sama yaitu 800mg ekstrak/kgBB sebagai dosis 1 dan dua kali dosis 1 untuk mendapat dosis 2.

2.6 Anatomi Gigi Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Tikus putih yang memiliki nama lain *Rattus norvegicus* memiliki 2 jenis gigi yaitu gigi insisivus dan molar. Gigi insisivus pada tikus merupakan gigi terdepan yang berjumlah empat, panjang, tajam, dan terdapat dua pada bagian atas dan dua pada bagian bawah. Gigi insisivus tikus bersifat *open-rooted* yang berarti tumbuh terus sepanjang hidup (Hanson, 2014). Akibatnya tikus harus mencegah agar gigi insisivusnya tidak menembus tengkorak dengan cara mengasah dengan mengkrikiti benda-benda keras (Marbawanti dan Iswanto, 2011). Gigi molar terletak pada bagian belakang mulut tikus yang digunakan untuk menggilas makanan sebelum tikus menelannya. Jumlah gigi molar tikus adalah 12 dengan enam gigi berada di bagian atas dan enam gigi di bagian bawah (tiga di setiap sisi pada masing-masing rahang) (Hanson, 2014).

Tikus hanya memiliki satu set gigi selama hidup mereka sehingga mereka disebut *monophyodont*. Mereka tidak memiliki gigi caninus atau premolar, tetapi memiliki ruang tanpa gigi yang panjang dalam mulut mereka yang disebut diastema. Formula gigi ditulis sebagai : $I\ n / n\ C\ n / n\ P\ n / n\ M\ n / n$ di mana I, C, P dan M mengacu pada gigi insisivus, kaninus, premolar dan molar, dan n / n

mengacu pada jumlah gigi atas dan bawah dari masing-masing jenis yang ditemukan di salah satu sisi mulut. Jadi, rumus untuk gigi tikus adalah : I 1-1 , C 0-0 , P 0-0 , M 3-3 yang berarti bahwa tikus memiliki 8 gigi pada rahang bawah dan 8 pada rahang atas dengan total 16 buah gigi (Hanson, 2014).



Gambar 2.2 Anatomi Gigi Tikus (<http://ratbehavior.org/Teeth.htm>, diakses pada: 12 Januari 2014 pukul 12.24)

