

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Ekstraksi Gigi

2.1.1 Definisi

Ekstraksi gigi merupakan suatu proses pengeluaran gigi yang melibatkan satu gigi utuh atau akar gigi dari tulang alveolar dengan alat-alat ekstraksi (forceps), dimana pada gigi tersebut sudah tidak dapat dilakukan perawatan lagi. Ekstraksi gigi juga merupakan operasi bedah yang melibatkan jaringan-jaringan dari rongga mulut secara keseluruhan, yang aksesnya dibatasi oleh bibir dan pipi. Pada tindakan ekstraksi gigi perlu dilaksanakan prinsip-prinsip aseptis dan prinsip-prinsip pembedahan (*surgery*). 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 (perdarahan, edema, trismus, dan *dry socket*) dalam penyembuhan luka akibat ekstraksi gigi. Oleh karena itu tindakan aseptik merupakan aturan dalam bedah mulut. Maka, definisi ekstraksi gigi yang ideal adalah ekstraksi tanpa rasa sakit dengan trauma minimal terhadap jaringan pendukung gigi, sehingga bekas ekstraksi dapat sembuh dengan sempurna dan tidak terdapat masalah *prostetik* di masa mendatang (Fragiskos, 2007).

2.1.2 Indikasi dan Kontraindikasi Ekstraksi Gigi

2.1.2.1 Indikasi

Gigi perlu diekstraksi karena berbagai alasan seperti pada nyeri gigi itu sendiri, nyeri pada gigi yang mempengaruhi jaringan di sekitarnya, karies sehingga dapat merugikan gigi tersebut maupun gigi tetangga bila terus

dipertahankan, atau letak gigi yang salah. Berikut adalah indikasi dari pencabutan gigi :

a. Karies yang parah

Sejauh ini gigi yang karies merupakan alasan yang tepat bagi dokter gigi dan pasien untuk menghilangkan gigi dengan cara ekstraksi gigi (Peterson, 2013).

b. Nekrosis pulpa

Sebagai dasar pemikiran, yang berkaitan erat dengan ekstraksi gigi adalah adanya nekrosis pulpa atau *pulpitis irreversible* yang tidak diindikasikan untuk perawatan endodontik. Dikarenakan perawatan endodontic merupakan perawatan saluran akar yang berliku-liku, klasifikasinya sudah tidak dapat diobati dengan teknik endodontik standar. Dengan kondisi ini, perawatan endodontik yang telah dilakukan ternyata gagal untuk menghilangkan nyeri sehingga diindikasikan untuk dilakukan ekstraksi gigi (Peterson, 2003).

c. Alasan *orthodontic*

Pasien yang akan menjalani perawatan ortodonsi sering membutuhkan *ekstraksi* gigi untuk memberikan ruang untuk keselarasan gigi. Gigi yang paling sering diekstraksi adalah premolar satu rahang atas dan bawah, tetapi premolar kedua dan gigi incisivus juga kadang-kadang dilakukan ekstraksi dengan alasan yang sama (Rahardjo, 2008).

d. Gigi yang mengalami malposisi

Gigi yang mengalami malposisi dapat diindikasikan untuk ekstraksi dalam situasi yang parah. Jika gigi mengalami trauma jaringan lunak dan tidak dapat ditangani oleh perawatan ortodonsi, gigi tersebut harus diekstraksi. Contoh umum, molar ketiga rahang atas yang keluar kearah bukal yang parah dan

menyebabkan ulserasi dan trauma jaringan lunak di pipi. Dalam situasi gigi yang mengalami malposisi ini dapat dipertimbangkan untuk dilakukan ekstraksi (Rahardjo, 2008).

e. Gigi impaksi

Gigi yang impaksi harus dipertimbangkan untuk dilakukan ekstraksi gigi yang bersifat surgical. Jika terdapat sebagian gigi yang impaksi maka oklusi fungsional tidak akan optimal karena ruang yang tidak memadai, maka harus dilakukan odontektomi. Jika saat *odontektomi* terdapat kontraindikasi seperti pada kasus kompromi medis, impaksi tulang penuh pada pasien yang berusia diatas 35 tahun atau pada pasien dengan usia lanjut, maka gigi impaksi tersebut dapat dibiarkan (Fragiskos, 2007).

f. Gigi yang fraktur tulang

Pasien yang mengalami fraktur mandibular atau tulang alveolar terkadang perlu merelakan giginya untuk dicabut. Dalam sebagian besar kondisi gigi yang terlibat dalam garis fraktur dapat dipertahankan, tetapi jika gigi terluka maka ekstraksi mungkin diperlukan untuk mencegah infeksi (Peterson, 2003).

2.1.2.2 Kontraindikasi

Ada beberapa kontraindikasi untuk dapat dilakukannya tindakan ekstraksi gigi, yaitu :

a. Faktor Lokal

Perikoronitis akut pada molar 3 dengan fasial selulitis, gingivitis, stomatitis, sinusitis akut maksila pada molar dan premolar atas.

b. Factor Sistemik

- Diabetes mellitus yang tidak terkontrol
- Kelainan darah (hemofillia, leukemia, anemia)

- Kehamilan pada trisemester ke-1 dan ke-3
- Kelainan kardiovaskuler (hipertensi)
- Pasien dengan kelainan hati (hepatitis).

2.2 Proses Penyembuhan Luka Pasca Ekstraksi Gigi Pada Jaringan Lunak

Penyembuhan luka merupakan suatu proses yang kompleks, tetapi umumnya terjadi secara teratur. Sel khusus secara berurutan pertama-tama akan membersihkan jejas, kemudian secara progresif membangun dasar (*scaffolding*) untuk mengisi setiap defek yang dihasilkan. Peristiwa tersebut tertata rapi melalui keadaan saling mempengaruhi antara faktor pertumbuhan terlarut dan ECM; faktor fisik juga turut berperan, termasuk tenaga yang dihasilkan oleh perubahan bentuk sel. Penyembuhan luka akhirnya dapat diringkas menjadi serangkaian proses.

- induksi respons peradangan akut oleh jejas awal
- regenerasi sel parenkim (jika mungkin)
- migrasi dan proliferasi, baik sel parenkim maupun sel jaringan ikat
- sintesis protein ECM
- *remodeling* unsur parenkim untuk mengembalikan fungsi jaringan
- *remodeling* jaringan ikat untuk memperoleh kekuatan luka

Proses ini melibatkan, baik regenerasi epitel maupun pembentukan jaringan parut, dan merupakan penggambaran prinsip umum yang berlaku pada penyembuhan luka di semua jaringan.

2.2.1 Penyembuhan Primer

Salah satu contoh paling sederhana pemulihan luka adalah penyembuhan suatu insisi bedah yang bersih dan tidak terinfeksi di sekitar luka bekas pembedahan. Proses ini disebut dengan penyatuan primer atau penyembuhan primer. Insisi tersebut hanya menyebabkan robekan fokal pada kesinambungan membrane basalis epitel dan menyebabkan kematian sel epitel dan jaringan ikat dalam jumlah yang relative sedikit. Akibatnya, regenerasi epitel menonjol daripada fibrosis. Ruang insisi yang sempit segera terisi oleh darah bekuan fibrin, dehidrasi pada permukaan menghasilkan suatu keropeng yang menutupi dan melindungi tempat penyembuhan.

Dalam waktu 24 jam, neutrophil akan muncul pada tepi insisi, dan bermigrasi menuju bekuan fibrin. Sel basal pada tepi irisan epidermis mulai menunjukkan peningkatan aktivitas mitosis. Dalam waktu 24 jam hingga 48 jam, sel epitel dari kedua tepi irisan telah mulai bermigrasi dan berproliferasi di sepanjang dermis, dan mendepositkan komponen membrane basalis saat dalam perjalanannya. Sel tersebut bertemu di garis tengah di bawah keropeng permukaan, menghasilkan suatu lapisan epitel tipis yang tidak putus.

Pada hari ke-3, neutrofil sebagian telah besar digantikan oleh makrofag, dan jaringan granulasi secara progresif menginvasi ruang insisi. Serat kolagen pada tepi insisi sekarang timbul, tetapi mengarah vertical dan tidak menjembatani insisi. Proliferasi sel epitel berlanjut, menghasilkan suatu lapisan epidermis penutup yang menebal. Dan terdapat sel *fibroblast*.

Pada hari ke-5, neovaskularisasi mencapai puncaknya karena jaringan granulasi mengisi ruang insisi. Serabut kolagen menjadi lebih berlimpah dan

mulai menjembatani insisi. Epidermis mengembalikan ketebalan normalnya karena diferensiasi sel permukaan menghasilkan arsitektur epidermis matur yang disertai dengan keratinisasi permukaan.

Selama minggu kedua, penumpukan kolagen dan proliferasi *fibroblast* masih berlanjut. Infiltrasi leukosit, edema, dan peningkatan vaskularitas telah amat berkurang. Proses panjang “pemutihan” dimulai, dilakukan melalui peningkatan deposisi kolagen di dalam jaringan parut bekas insisi dan regresi saluran pembuluh darah.

Pada akhir bulan pertama, jaringan parut yang bersangkutan terdiri atas suatu jaringan ikat sel yang sebagian besar tanpa disertai sel radang dan ditutupi oleh epidermis yang sangat normal. Namun, tambahan dermis yang hancur pada garis insisi akan menghilang secara permanen. Kekuatan regang pada luka meningkat bersama perjalanan waktu.

Respon tubuh dalam menormalkan kembali jaringan yang luka merupakan gabungan beberapa fase yang saling tumpang tindih, tetapi secara biologis dapat dibedakan. Setelah terjadi perlukaan, akan terjadi fase inflamasi yang secara garis besar bertujuan untuk menghilangkan jaringan nonvital dan mencegah infeksi bakteri invasive. Kemudian, terjadi fase proliferasi dimana terjadi keseimbangan antara pembentukan jaringan parut dan regenerasi jaringan. Pada fase yang terakhir, terjadi fase remodelling yang bertujuan untuk memaksimalkan kekuatan dan integritas struktural dari luka. Pada setiap fase penyembuhan tersebut terdapat satu jenis sel khusus yang mendominasi.

1. Fase Inflamasi

Fase inflamasi terjadi saat mulai terjadinya perlukaan sampai hari ke lima. Kerusakan sel memicu reaksi *vascular* kompleks pada jaringan ikat dan pembuluh darah. Pembuluh darah yang terputus akan meningkatkan respon tubuh untuk menghentikannya dengan *vasokonstriksi*, pengerutan ujung pembuluh darah yang terputus (retraksi) dan reaksi hemostasis. Hemostasis terjadi karena trombosit yang keluar dari pembuluh darah saling melengket, dan bersama jala fibrin yang terbentuk, membekukan darah yang keluar dari pembuluh darah.

Platelet tidak hanya berfungsi membentuk bekuan darah tetapi juga beberapa growth factor seperti *transforming growth factor- β* (*TGF- β*), *platelet-derived growth factor* (*PDGF*) dan *Vascular Endothelial Growth Factor* (*VeGF*). Growth factor tersebut berfungsi untuk merangsang pertumbuhan dan proliferasi dari sel- luka seperti keratinosit dan fibroblast untuk bermigrasi kedalam ruang luka (Werner and Grose, 2003).

Berbagai mediator inflamasi yakni prostaglandin, interleukin-1 (*IL-1*), tumor necrosis factor (*TNF*), *C5a*, *TGF- β* dan produk degradasi bakteri seperti lipopolisakarida (*LPS*) akan menarik sel neutrofil sehingga menginfiltrasi matriks fibrin dan mengisi kavitas luka. Sel PMN terutama neutrofil adalah sel pertama yang menuju daerah luka. Migrasi neutrofil ke luka juga dimungkinkan karena peningkatan permeabilitas kapiler akibat terlepasnya serotonin dan histamin oleh sel mast dan jaringan ikat. Jumlah neutrofil akan meningkat dan mencapai puncak pada 24-48 jam setelah perlukaan. Bila tidak terjadi infeksi, neutrofil akan berumur pendek dan jumlahnya akan menurun pada hari ke tiga (Sudrajat, 2006).

Makrofag akan muncul setelahnya kurang lebih sekitar 48-96 jam setelah perlukaan menggantikan neutrofil. Makrofag juga berperan utama memproduksi berbagai growth factor yang dibutuhkan dalam produksi matriks ekstraseluler oleh *fibroblast* dan pembentukan *neovaskularisasi*.

Limfosit dan sel mast merupakan sel terakhir yang bergerak menuju luka dan dapat ditemukan dengan jumlah bermakna pada hari kelima dan mencapai puncak pada hari ketujuh pasca perlukaan. Makrofag dan limfosit sangat berperan dalam proses penyembuhan luka normal (Nugroho, 2006). Limfosit dan makrofag mencerna dan memfagositosis organisme-organisme patologis dan sisa-sisa jaringan. Limfosit melepaskan Limfokin Interferon γ (IFN- γ) yang berpengaruh dalam agregasi makrofag. Makrofag yang telah diaktivasi oleh limfosit menghasilkan beberapa produk biologis berupa enzim, protein plasma, metabolit reaktif oksigen, mediator lipid radang dan faktor pengatur sel lain. Produk-produk tersebut mempermudah terbentuknya sel inflamasi tambahan yang membantu makrofag dalam dekontaminasi dan membersihkan sisa jaringan. Makrofag juga melepaskan faktor pertumbuhan lain yang mengawali dan mempercepat proses terbentuknya jaringan granulasi (Robbins, 2003).

2. Fase Proliferasi

Fase proliferasi disebut juga fase fibroplasia karena yang menonjol adalah fase proliferasi fibroblas yang berlangsung mulai hari ke-3 hingga hari ke-21 pasca perlukaan seperti yang ditunjukkan oleh gambar 2.1. Fase ini ditandai dengan terbentuknya jaringan granulasi pada luka. Jaringan granulasi merupakan kombinasi dari elemen seluler dan sel inflamasi. Fibroblas muncul pertama kali pada hari ke-3 dan mencapai puncaknya pada hari ke-7. Pembentukan fibroblast dipacu oleh sitokin yang diproduksi oleh makrofag dan

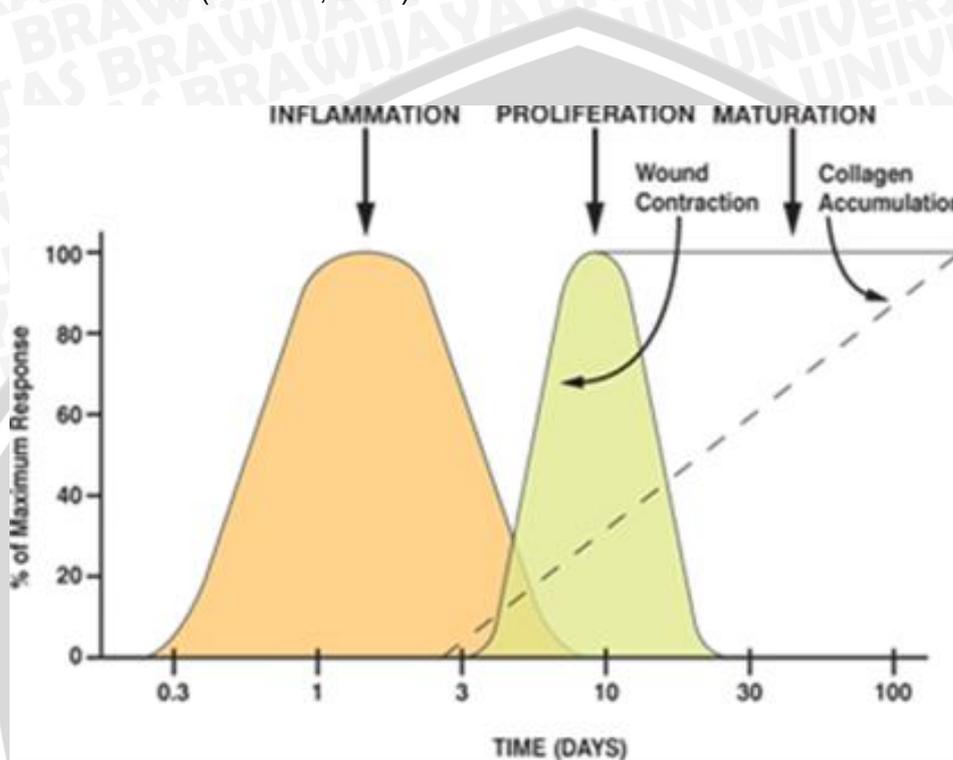
limfosit. Fibroblas dapat menghasilkan kolagen dalam jumlah besar. Kolagen pertama kali terdeteksi pada hari ke-3 pasca perlukaan dan meningkan sampai minggu ke-3. Proses proliferasi fibroblast dan aktivasi sintetik ini dikenal dengan istilah fibroplasia (Sudrajat, 2006). Pada fase fibroplasia ini, luka dipenuhi oleh sel radang, fibroblas, dan kolagen, membentuk jaringan berwarna kemerahan dengan permukaan berbenjol halus yang disebut jaringan granulasi. Epitel tepi luka yang terdiri atas sel basal terlepas dari dasarnya dan berpindah mengisi permukaan luka. Tempatnya kemudian diisi oleh sel baru yang terbentuk dari proses mitosis. Proses migrasi hanya terjadi ke arah yang lebih rendah atau datar. Proses ini baru berhenti setelah epitel saling menyentuh dan menutup permukaan luka. Pada saat permukaan luka sudah tertutup, proses fibroplasia dengan pembentukan jaringan granulasi juga akan terhenti dan mulailah proses pematangan dalam fase penyudahan (Hatz, 2004).

3. Fase Pematangan

Fase ini dapat berlangsung dari hari ke-21 pasca perlukaan dan berlangsung hingga waktu satu tahun. Fase ini dimulai segera setelah kavitas luka terisi oleh jaringan granulasi dan proses *reepitelialisasi* usai. Tubuh berusaha menormalkan kembali semua yang menjadi abnormal karena proses penyembuhan. Edema dan sel radang diserap, sel muda menjadi matang, kapiler baru menutup dan diserap kembali, kolagen yang berlebih diserap dan sisanya mengerut sesuai dengan regangan yang ada (Gurtner, 2007).

Selama proses ini dihasilkan jaringan parut yang pucat, tipis dan lemas, serta mudah digerakkan dari dasar. Terlihat pengerutan maksimal pada luka. Pada akhir fase ini, perupaan kulit mampu menahan regangan kira-kira 80% kemampuan kulit normal. Hal ini tercapai kira-kira 3-6 bulan setelah

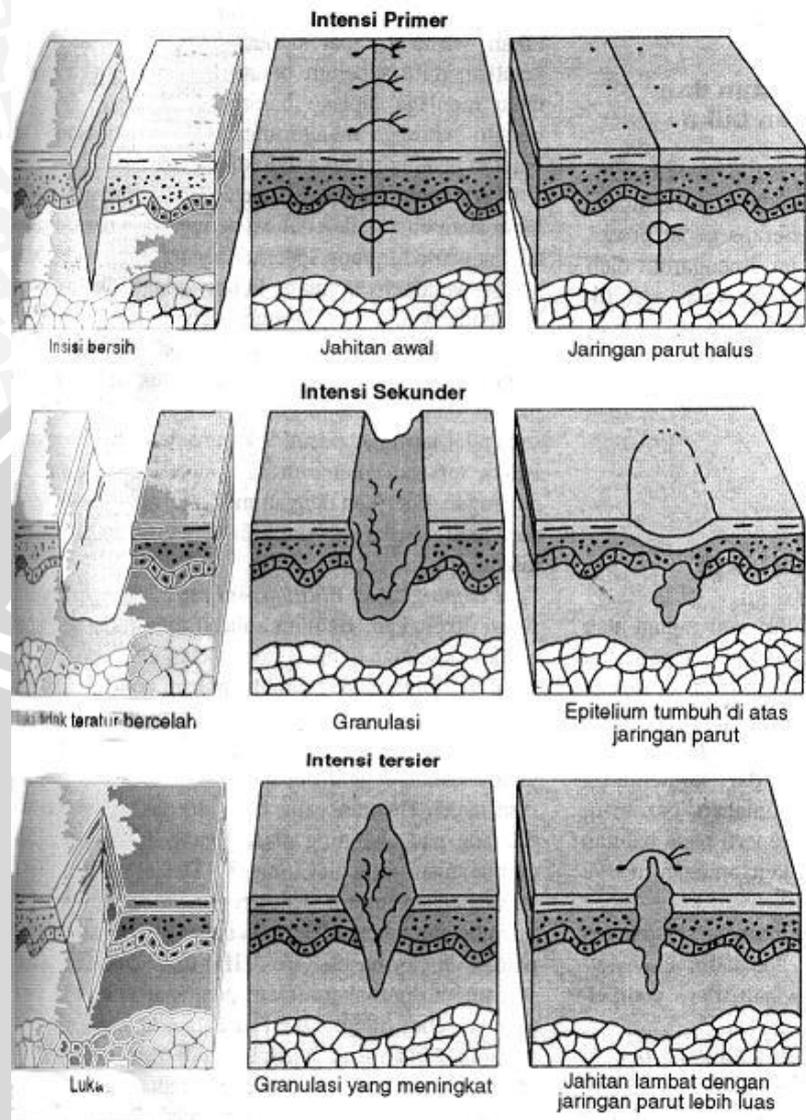
penyembuhan. Perupaan luka tulang (patah tulang) memerlukan waktu satu tahun atau lebih untuk membentuk jaringan yang normal secara histologi atau secara bentuk (Gurtner, 2007).



Gambar 2.1 Tahap Penyembuhan luka (Robbins, 2003)

2.2.2 Penyembuhan Sekunder

Jika kehilangan sel atau jaringan terjadi lebih luas, seperti pada *infark*, ulserasi radang, pembentukan abses, atau bahkan luka besar, proses pemulihannya menjadi lebih kompleks. Pada keadaan ini, regenerasi sel parenkim saja tidak dapat mengembalikan arsitektur asal. Akibatnya, terjadi pertumbuhan jaringan granulasi yang luas ke arah dalam dari tepi luka, diikuti dengan penumpukan ECM serta pembentukan jaringan parut. Bentuk penyembuhan ini disebut sebagai *penyatuan sekunder*, atau *penyembuhan sekunder*.



Gambar 2.2 Perbandingan proses penyembuhan primer dan sekunder

Proses penyembuhan luka primer dan sekunder mengalami beberapa perbedaan yang ditunjukkan oleh gambar 2.2, diantaranya :

1. Secara instrinsik, kerusakan jaringan yang luas mempunyai jumlah debris nekrotik, eksudat, dan fibrin yang lebih besar yang harus disingkirkan. Akibatnya, reaksi radang menjadi lebih hebat, dan berpotensi lebih besar mengalami cedera sekunder yang diperantai radang.

2. Jaringan granulasi akan terbentuk dalam jumlah yang jauh lebih besar. Kerusakan yang lebih luas meningkatkan jumlah jaringan granulasi yang lebih besar untuk mengisi kekosongan dalam arsitektur stroma dan menyediakan kerangka pertumbuhan kembali epitel jaringan yang mendasari. Pada umumnya, jaringan granulasi yang lebih besar akan menghasilkan suatu massa jaringan parut yang lebih besar.

3. Penyembuhan sekunder menunjukkan fenomena kontraksi luka. Sebagai contoh, dalam waktu 6 minggu kerusakan kulit yang luas dapat berkurang menjadi 5%-10% dari ukuran semula, terutama melalui kontraksi. Proses ini dianggap berasal dari adanya miofibroblas, yaitu fibroblast yang diubah yang menunjukkan berbagai gambaran ultrastruktural dan fungsional sel otot polos kontraktil.

2.2.3 Faktor-faktor yang mempengaruhi penyembuhan luka

Terdapat beberapa faktor resiko yang mempengaruhi proses penyembuhan luka pasca ekstraksi gigi :

1. umur
2. kondisi hormonal
3. vaskularisasi
4. benda asing pada luka
5. mobilisasi luka
6. area perluasan
7. infeksi bakteri

2.3 Fase Penyembuhan Luka Pasca Pencabutan Gigi Pada Jaringan Keras

Penyembuhan luka merupakan suatu proses dinamis yang terdiri dari 4 fase yang terintegrasi, dimana dalam tiap fase harus terjadi secara cepat dan teratur. Keempat fase ini serta fungsi biofisiologisnya dapat terjadi dalam suatu rangkaian, pada waktu dan durasi yang spesifik dan berlanjut dengan integritas yang optimal.

Tabel 2.1 Proses penyembuhan luka tersebut terdiri dari :

Fase	Proses Selular dan biofisiologis
Hemostasis	<ul style="list-style-type: none"> • Konstraksi vascular • Agregasi platelet, degranulasi, dan pembentukan fibrin atau thrombin
Inflamasi	<ul style="list-style-type: none"> • Infiltrasi neutrophil • Infiltrasi monosit dan diferensiasi menjadi makrofag • Infiltrasi limfosit
Proliferasi	<ul style="list-style-type: none"> • Re-epitelisasi • Angiogenesis • Sintesis kolagen • Pembentukan matriks ekstraseluler
Remodeling	<ul style="list-style-type: none"> • Remodeling kolagen • Maturasi vascular dan regresi

Ketika gigi dicabut, soket gigi yang kosong yang terdiri dari tulang kortikal (secara radiografik terlihat sebagai lamina dura) ditutupi oleh ligamen periodontal yang terputus, dengan sejumlah epitel mukosa yang tertinggal di bagian korona. Segera setelah ekstraksi soket gigi akan diisi dengan darah dari pembuluh darah yang terputus, yang mengandung protein dan sel-sel yang rusak.

Sel-sel yang rusak bersama dengan platelet memulai serangkaian peristiwa yang akan mengarah pada pembentukan jaringan fibrin, kemudian gumpalan darah atau koagulum dalam 24 jam pertama. Gumpalan ini bertindak sebagai matriks yang mengarahkan perpindahan sel mesenkimal dan *growth factors*. Neutrofil dan makrofag masuk ke daerah luka dan melawan bakteri serta sisa jaringan untuk mensterilkan luka.

Dalam beberapa hari koagulum mulai rusak (*fibrinolysis*). Setelah 2-4 hari jaringan granulasi secara bertahap menggantikan koagulum. Jaringan vascular dibentuk antara akhir minggu pertama dan minggu kedua. Bagian marginal dari soket ekstraksi ditutupi oleh jaringan ikat muda yang kaya akan pembuluh darah dan sel inflamasi.

Dua minggu pasca ekstraksi, pembuluh kapiler yang baru berpenetrasi ke pusat koagulum. Ligament periodontal yang tersisa mengalami degenerasi dan menghilang. Epitel berproliferasi melewati permukaan luka tetapi luka biasanya belum tertutup terutama pada kasus gigi posterior. Pada soket yang kecil, epitelisasi dapat berlangsung secara sempurna. Tepi dari soket alveolar diresorpsi oleh osteoklas. Fragmen tulang nekrosis yang lepas dari pinggiran soket pada saat ekstraksi akan diresorpsi.

Pada minggu ketiga, koagulum akan hamper terisi penuh oleh jaringan granulasi yang matang. Tulang trabekula muda yang berasal dari osteosid atau tulang yang belum terkalsifikasi terbentuk di seluruh tepi luka dari dinding soket. Tulang ini terbentuk dari osteoblast yang berasal dari sel pluripotensial ligament periodontal yang bersifat osteogenik. Tulang kortikal dari soket alveolar mengalami remodeling sehingga terdiri dari lapisan yang padat. Tepi dari puncak

alveolar akan diresorpsi oleh osteoklas. Pada saat itu luka akan terepitelisasi secara sempurna.

Pada minggu keempat, luka mengalami tahap akhir penyembuhan. Sementara itu deposisi dan resorpsi tulang terjadi pada soket. Antara minggu keempat dan kedelapan setelah ekstraksi, jaringan osteogenik dan tulang trabecular dibentuk dan diikuti oleh proses pematangan tulang. Proses remodeling akan berlanjut selama beberapa minggu. Tulang masih mengalami sedikit kalsifikasi, sehingga akan terlihat radiolusen pada gambaran radiografik. Pada gambaran radiografik, proses pembentukan tulang tidak terlihat menonjol hingga minggu keenam pasca ekstraksi.

Menurut Jay R. Liberman, M. D (2005) proses penyembuhan tulang terdiri atas beberapa fase, sebagai berikut :

1. Fase Reaktif
 - a. Fase hematoma dan inflamasi
 - b. Pembentukan jaringan granulasi
2. Fase Reparatif
 - a. Fase pembentukan callus
 - b. Pembentukan tulang lamellar
3. Fase Remodelling
 - a. Remodelling ke bentuk tulang semula

2.3.1 Proses Penyembuhan Tulang Primer

Penyembuhan cara ini terjadi secara *internal remodeling* yang meliputi upaya langsung oleh korteks untuk membangun kembali dirinya ketika kontinuitas terganggu.

Ada 3 persyaratan untuk *remodeling Haversian* pada jejas di tulang, yaitu :

1. Pelaksanaan reduksi yang tepat
2. Fiksasi yang stabil
3. Ekstensi suplai darah yang cukup

Penggunaan *plate* kompresi dinamis dalam model osteotomy telah diperlihatkan menyebabkan penyembuhan tulang primer. Remodeling harvesian aktif terlihat pada sekitar minggu ke empat fiksasi.

2.3.2 Proses Penyembuhan Tulang Sekunder

Penyembuhan sekunder meliputi respon dalam periostium dan jaringan-jaringan lunak eksternal. Proses penyembuhan tulang ini secara garis besar dibedakan atas 5 fase, yakni fase hematoma (inflamasi), fase proliferasi, fase kalus, osifikasi dan *remodelling*.

1. Fase Inflamasi :

Tahap inflamasi berlangsung beberapa hari dan hilang dengan berkurangnya pembengkakan dan nyeri. Terjadi perdarahan dalam jaringan yang cidera dan pembentukan hematoma di tempat terjadinya jejas pada tulang. Ujung fragmen tulang mengalami devitalisasi karena terputusnya pasokan darah terjadi hipoksia dan inflamasi yang menginduksi ekspresi gen dan mempromosikan pembelahan sel dan migrasi menuju tempat fraktur untuk memulai

penyembuhan. Produksi atau pelepasan dari faktor pertumbuhan spesifik, Sitokin, dapat membuat kondisi mikro yang sesuai untuk :

- a. Menstimulasi pembentukan periosteal *osteoblast* dan osifikasi intra membran pada tempat yang mengalami luka,
- b. Menstimulasi pembelahan sel dan migrasi menuju tempat yang mengalami luka, dan
- c. Menstimulasi kondrosit untuk berdiferensiasi pada kalus lunak dengan osifikasi endokondral yang mengiringinya.

Berkumpulnya darah pada fase hematoma awalnya diduga akibat robekan pembuluh darah lokal yang terfokus pada suatu tempat tertentu. Namun pada perkembangan selanjutnya hematoma bukan hanya disebabkan oleh robekan pembuluh darah tetapi juga berperan factor-faktor inflamasi yang menimbulkan kondisi pembengkakan lokal.

2. Fase proliferasi

Kira-kira 5 hari hematoma akan mengalami organisasi, terbentuk benang-benang fibrin dalam jendalan darah, membentuk jaringan untuk revaskularisasi, dan *invasi fibroblast* dan *osteoblast*. *Fibroblast* dan *osteoblast* (berkembang dari osteosit, sel endotel, dan sel periosteum) akan menghasilkan kolagen dan proteoglikan sebagai matriks kolagen pada patahan tulang. Terbentuk jaringan ikat fibrous dan tulang rawan (*osteoid*). Dari periosteum, tampak pertumbuhan melingkar. Kalus tulang rawan tersebut dirangsang oleh gerakan mikro minimal pada tempat patah tulang. Tetapi gerakan yang berlebihan akan merusak struktur kalus. Tulang yang sedang aktif tumbuh menunjukkan potensial elektronegatif. Pada fase ini dimulai pada minggu ke 2 – 3 setelah terjadinya jejas atau luka dan berakhir pada minggu ke 4 – 8.

3. Fase Pembentukan Kalus

Merupakan fase lanjutan dari fase hematoma dan proliferasi mulai terbentuk jaringan tulang yakni jaringan tulang kondrosit yang mulai tumbuh atau umumnya disebut sebagai jaringan tulang rawan. Sebenarnya tulang rawan ini masih dibagi lagi menjadi tulang *lamellar* dan *wovenbone*. Pertumbuhan jaringan berlanjut dan lingkaran tulang rawan tumbuh mencapai sisi lain sampai celah sudah terhubung. Fragmen patahan tulang digabungkan dengan jaringan fibrous, tulang rawan, dan tulang serabut matur. Bentuk kalus dan volume dibutuhkan untuk menghubungkan efek secara langsung berhubungan dengan jumlah kerusakan dan pergeseran tulang. Perlu waktu tiga sampai empat minggu agar fragmen tulang tergabung dalam tulang rawan atau jaringan fibrous. Secara klinis fragmen tulang tidak bisa lagi digerakkan. Regulasi dari pembentukan kalus selama masa perbaikan luka atau jejas dimediasi oleh ekspresi dari faktor-faktor pertumbuhan. Salah satu faktor yang paling dominan dari sekian banyak faktor pertumbuhan adalah *Transforming Growth Factor-Beta 1 (TGF-B1)* yang menunjukkan keterlibatannya dalam pengaturan diferensiasi dari *osteoblast* dan produksi matriks ekstra seluler.

Faktor lain yaitu:

- **Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)** yang berperan penting pada proses angiogenesis selama penyembuhan fraktur. (chen,et,al,2004).

Pusat dari kalus lunak adalah kartilagenous yang kemudian bersama osteoblast akan berdiferensiasi membentuk suatu jaringan rantai osteosit, hal ini menandakan adanya sel tulang serta kemampuan mengantisipasi tekanan mekanis. (Rubin,E,1999)

Proses cepatnya pembentukan kalus lunak yang kemudian berlanjut sampai fase *remodeling* adalah masa kritis untuk keberhasilan penyembuhan fraktur. (Ford,J.L,et al,2003).

- Jenis-jenis Kalus

Dikenal beberapa jenis kalus sesuai dengan letak kalus tersebut berada :

- a. Terbentuk kalus primer sebagai akibat adanya fraktur terjadi dalam waktu 2 minggu *Bridging (soft) callus* terjadi bila tepi-tepi tulang yang fraktur tidak bersambung.
 - b. *Medullary (hard) Callus* akan melingkupi *bridging callus* secara perlahan-lahan. Kalus eksternal berada paling luar daerah fraktur di bawah
 - c. *periosteum periosteal callus* terbentuk di antara periosteum dan tulang yang fraktur.
 - d. *Interfragmentary callus* merupakan kalus yang terbentuk dan mengisi celah fraktur di antara tulang yang fraktur.
 - e. *Medullary callus* terbentuk di dalam *medulla* tulang disekitar daerah fraktur.
- (Miller, 2000)

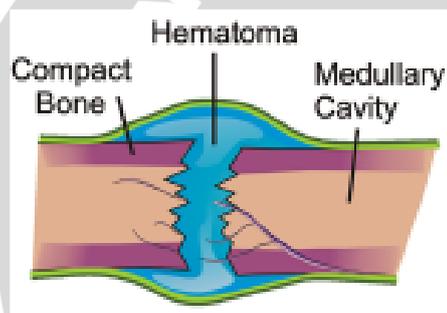
4. Stadium Konsolidasi

Dengan aktifitas *osteoklast* dan *osteoblast* yang terus menerus, tulang yang *immature (woven bone)* diubah menjadi *mature (lamellar bone)*. Keadaan tulang ini menjadi lebih kuat sehingga *osteoklast* dapat menembus jaringan debris pada daerah fraktur dan diikuti *osteoblast* yang akan mengisi celah di antara fragmen dengan tulang yang baru.

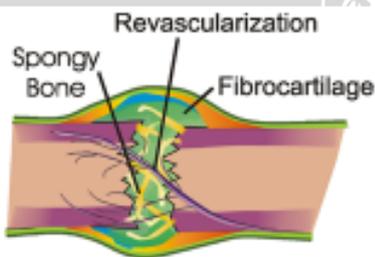
Proses ini berjalan perlahan-lahan selama beberapa bulan sebelum tulang cukup kuat untuk menerima beban yang normal.

5. Stadium Remodelling.

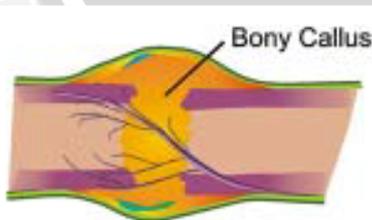
Fraktur telah dihubungkan dengan selubung tulang yang kuat dengan bentuk yang berbeda dengan tulang normal. Dalam waktu berbulan-bulan bahkan bertahun-tahun terjadi proses pembentukan dan penyerapan tulang yang terus menerus *lamella* yang tebal akan terbentuk pada sisi dengan tekanan yang tinggi. Rongga *medulla* akan terbentuk kembali dan diameter tulang kembali pada ukuran semula. Akhirnya tulang akan kembali mendekati bentuk semulanya, terutama pada anak-anak. Pada keadaan ini tulang telah sembuh secara klinis dan radiologi.



Fase Inflamasi

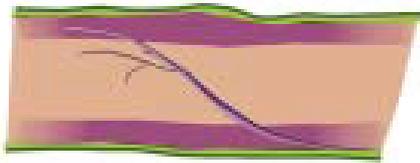


Fase Proliferasi



Fase Pembentukan





Fase Remodelling

Gambara 2.3 Proses Penyembuhan Kalus (Liberman, 2005)

2.4 Sel Fibroblas

Fibroblas (*L. fibra*, serat: Yunani. *blatos*, benih: Latin) adalah sel yang menghasilkan serat dan substansi dasar amorf jaringan ikat biasa. Pada saat sedang aktif menghasilkan substansi internal, sel ini memiliki juluran sitoplasma lebar atau tampak berbentuk kumparan. Sitoplasmanya yang banyak bersifat basofil dan anak intinya sangat jelas, yang menandakan adanya sintesis protein secara aktif. Fibroblas merupakan salah satu sel jaringan ikat dalam rongga mulut yang paling khas dan berperan penting dalam perkembangan dan pembentukan struktur jaringan.

2.4.1 Struktur Sel Fibroblas

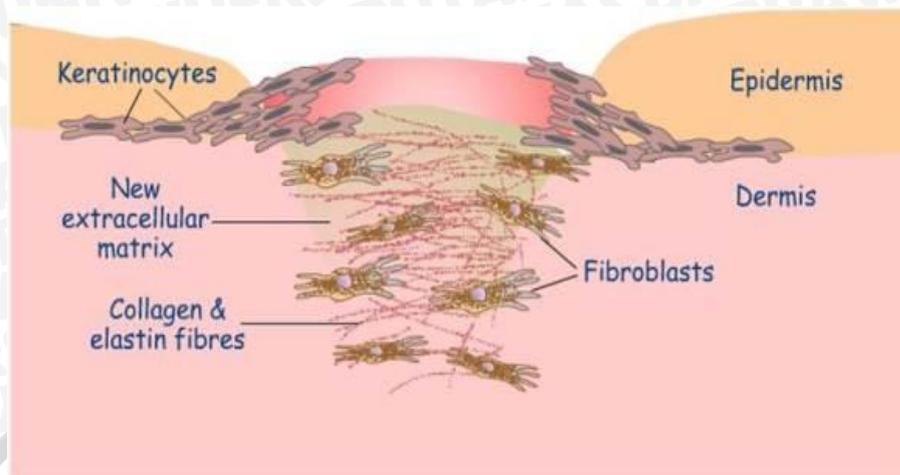
Fibroblas paling banyak terdapat dalam ligamen periodontal dan secara rapat memenuhi populasi, bentuknya gelondong atau *disk flat* (pipih) dan mempunyai inti yang panjang dan ovoid, serta banyak proses sitoplasmik yang panjangnya bervariasi. Struktur sitoplasmiknya berhubungan dengan fibroblas lain dalam jaringan penghubung manusia. Fibroblas membawa banyak vakuola sitoplasmik yang berisi serat-serat kolagen yang pendek dan enzim *proteolytic*, dimana bukti bahwa fibroblas juga turut serta dalam pembentukan badan serat melalui resorpsi dari kolagen yang telah dibentuk.

Fibroblas merupakan sel dengan bentuk tidak beraturan, agak gepeng dengan banyak cabang dan dari samping terlihat berbentuk gelondong atau fusiform. Sitoplasmanya bergranula halus dan mempunyai inti lonjong, besar di tengah dengan satu atau dua anak inti jelas.

Pengamatan menggunakan mikroskop elektron menampakan aparat golgi secara jelas dan banyak sekali retikulum endoplasma kasar dalam fibroblas, terutama jika sel secara aktif memproduksi matrik, seperti pada proses penyembuhan luka. Aktin dan α -aktinin terletak di sekeliling sel dan miosin terdapat di seluruh sitoplasma. Fibroblas aktif lebih kecil dan lebih ovoid serta mempunyai sitoplasma asidofilik, nukleus lebih kecil, memanjang, dan lebih berwarna gelap.

2.4.2 Fungsi Fibroblas

Fibroblas adalah sel yang paling banyak terdapat dalam jaringan ikat, berfungsi menghasilkan serat dan substansi interseluler aktif amorf. Fibroblas merupakan sel induk yang berperan membentuk dan meletakkan serat-serat dalam matrik, terutama serat kolagen (lihat gambar 2.4). Sel ini mensekresi molekul tropokolagen kecil yang bergabung dalam substansi dasar membentuk serat kolagen. Kolagen akan memberikan kekuatan dan integritas pada semua luka yang menyembuh dengan baik.



Gambar 2.4 Peran fibroblas dalam membentuk dan meletakkan serat-serat dalam matrik, terutama serat kolagen. (Taqwim, 2011)

Fibroblas merupakan sel yang menghasilkan serat-serat kolagen, retikulum, elastin, glikosaminoglikan, dan glikoprotein dari substansi interseluler amorf. Pada orang dewasa, fibroblas dalam jaringan mengalami perubahan. Mitosis hanya tampak jika organisme memerlukan fibroblas tambahan, yaitu jika jaringan ikat cedera. Fibroblas lebih aktif mensintesis komponen matriks sebagai respon terhadap luka dengan berproliferasi dan peningkatan fibrinogenesis. Oleh sebab itu, fibroblas menjadi agen utama dalam proses penyembuhan luka.

2.4.3 Peran Sel Fibroblas Pada Proses Penyembuhan Luka

Pada saat jaringan mengalami jejas yang menyebabkan terbentuknya lesi atau perlukaan, maka proses penyembuhan luka tersebut merupakan fenomena yang kompleks dan melibatkan beberapa proses. Penyembuhan luka sebagai salah satu prototip dari proses perbaikan jaringan merupakan proses yang dinamis, secara singkat meliputi proses inflamasi, diikuti oleh proses fibrosis atau fibroplasia, selanjutnya remodeling jaringan dan pembentukan jaringan parut.

Proses fibrosis atau fibroplasia dan pembentukan jaringan parut merupakan proses perbaikan yang melibatkan jaringan ikat yang memiliki empat komponen, yaitu : (a) pembentukan pembuluh darah baru, (b) migrasi dan proliferasi fibroblas, (c) deposisi ECM (*extracellular matrix*), dan (d) maturasi dan organisasi jaringan fibrous (*remodeling*). Dari keseluruhan proses yang telah disebutkan di atas, fibroblas memiliki peran penting pada proses fibrosis yang melibatkan dua dari keempat komponen di atas yaitu migrasi dan proliferasi fibroblas serta deposisi ECM oleh fibroblas.

Pada proses inflamasi terjadi perubahan vaskuler yang mempengaruhi besar, jumlah, dan permeabilitas pembuluh darah dan perubahan seluler yang menyebabkan kemotaksis ke arah jejas setelah proses inflamasi berkurang, dilanjutkan dengan proses fibrosis tahap awal yaitu migrasi dan proliferasi di daerah jejas. Migrasi dan proliferasi fibroblas terutama dipacu oleh *transforming growth factor- β* (TGF- β), yaitu faktor pertumbuhan yang dihasilkan oleh jaringan granulasi yang terbentuk selama proses inflamasi. Migrasi dan peningkatan proliferasi fibroblas di daerah jejas akan meningkatkan sintesis kolagen dan fibronektin, serta peningkatan deposisi matriks ekstraselular.

Pada tahap selanjutnya terjadi penurunan proliferasi sel endotel dan sel fibroblas, namun fibroblas menjadi lebih progresif dalam mensintesis kolagen dan fibronektin sehingga meningkatkan jumlah matriks ekstraselular yang berkurang selama inflamasi. Selain TGF- β , beberapa faktor pertumbuhan lain yang ikut mengatur proliferasi fibroblas juga membantu menstimulasi sintesis matriks ekstraselular. Pembentukan serabut kolagen pada daerah jejas merupakan hal yang penting untuk meningkatkan kekuatan penyembuhan luka. Sintesis kolagen

oleh fibroblas dimulai relatif awal pada proses penyembuhan (hari ke 3-5) dan berlanjut terus sampai beberapa minggu tergantung ukuran luka. Menurut Soder & Saleh (1999), sintesis kolagen oleh fibroblas mencapai puncaknya pada hari ke-5 sampai ke-7. Proses sintesis ini banyak bergantung pada vaskularisasi dan perfusi di daerah lunak, dan mencapai hasil optimal dalam lingkungan yang sedikit asam.

Proses akhir dari penyembuhan luka adalah pembentukan jaringan parut, yaitu jaringan granulasi yang berbentuk spindel, kolagen, fragmen dari jaringan elastik dan berbagai komponen matriks ekstraselular. Jadi, pada saat jaringan mengalami perlukaan, maka fibroblas yang akan segera bermigrasi ke arah luka, berproliferasi dan memproduksi matriks kolagen dalam jumlah besar yang akan membantu mengisolasi dan memperbaiki jaringan yang rusak.

2.5 Tumbuhan Alpukat

2.5.1 Morfologi Tumbuhan Alpukat

Pohon buah ini berasal dari Amerika Tengah, tumbuh liar di hutan-hutan, banyak yang juga ditanam di kebun, dan ada yang di pekarangan rumah yang lapisan tanahnya gembur dan subur serta tidak tergenang air. Pohon kecil berakar tunggang, batang berkayu, bulat, warnanya coklat kotor, banyak bercabang, ranting berambut halus. Daun tunggal, letaknya berdesakan diujung ranting, bentuknya jorong sampai bundar telung memanjang, tebal seperti kulit ujung dan pangkal yang runcing. Tepi rata kadang agak menggulung ke atas, bertulang menyirip, daun muda warnanya kemerahan dan berambut rapat, daun tua warnanya hijau dan gundul. Bunganya majemuk, buahnya buah buni, bentuk bola dan bulat telur, warnanya hijau atau hijau kekuningan, daging buah jika

sudah masak lunak, warnanya hijau kekuningan. Biji bulat seperti bola, keeping biji putih kemerahan.



Gambar 2.5 Morfologi daun alpukat (Trubus, 2014)

2.5.2 Sistematika Tumbuhan Alpukat

Sistematika tumbuhan alpukat sebagai berikut :

- Kingdom : Plantae
- Devisi : Spermatophyta
- Class : Dicotylendoneae
- Ordo : Ranunculales
- Family : Lauraceace
- Genus : Persea
- Spesies : *Persea gratissima* Graertn.

2.5.3 Manfaat Daun Alpukat

Hasil pengujian farmakologi yang dilakukan Yasir et al, 2010 menunjukkan bahwa ekstrak daun alpukat memiliki aktifitas vasorelaksan, hipotensi, antikonvulsan, antivirus, antihepatotoksik, antioksidan, hipoglikemik, analgesik, dan anti-inflamasi.

2.5.4 Kandungan Daun Alpukat

Daun alpukat memiliki kandungan berupa saponin, polifenol, flavonoid, dan alkaloid. Hasil penapisan fotokimia ekstrak etanol daun alpukat menunjukkan adanya golongan senyawa flavonoid, tanin, katekat, kuinon, saponin, dan steroid/triterpenoid.

Tabel 2.2 Perbandingan senyawa flavonoid, tanin, katekat, kuinon, saponin, dan steroid pada daun, buah, dan biji alpukat

Constituents	Daun	Buah	Biji
Saponins	1,29±0,08	0,14±0,01	19,21±2,81
Tanins	0,68±0,0	0,012±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

Values are means±standart deviations of triplicate determinations

ND = Not Detected

2.5.4.1 Polifenol

2.5.4.1.1 Definisi

Polifenol mudah larut dalam air karena berikatan dengan gula sebagai glikosida dan biasanya terdapat dalam vakuola sel. Untuk mendeteksi senyawa fenol sederhana ialah dengan menambahkan larutan besi (III) klorida 1% dalam air atau etanol ke dalam larutan cuplikan yang menimbulkan warna hijau, merah, ungu, biru, dan hitam yang kuat.

2.5.4.1.2 Manfaat

- Sebagai antioksidan yang sangat kuat dalam menangkal radikal bebas
- Mampu meredam perkembangan aktifasi sel kanker hingga 50%
- Untuk mengobati asam urat, eksim, migrane, demam, dan asma
- Mencegah penyakit degenerative seperti, sel kanker, koresterol, jantung maupun stroke
- Mampu menurunkan kadar gula dalam plasma darah sehingga bik diminum untul penderita diabetes
- Memiliki efek antiaging (penuaan dini)
- Menghentikan eksudat dan pendarahan yang ringan

2.5.4.2 Saponin

2.5.4.2.1 Definisi

Saponin tidak larut dalam pelarut non polar, paling cocok diekstraksi dengan etanol dan methanol panas 70-9%, kemudian lipid dan pigmen disingkirkan dari ekstrak dengan benzene.

2.5.4.2.2 Manfaat

Saponin memiliki kemampuan sebagai pembersih dan antiseptic yang berfungsi membunuh atau mencegah pertumbuhan mikroorganisme.

2.5.4.3 Flavonoid

2.5.4.3.1 Definisi

Aktivitas farmakologi dari flavonoid adalah sebagai anti-inflamasi, analgesi, anti-oksidan. Mekanisme anti-inflamasi terjadi melalui efek

penghambatan pada jalur metabolisme asam arakhidonat, pembentukan prostaglandin, pelepasan histamin pada radang.

2.5.4.3.2 Manfaat

Sebagai anti-inflamasi, antihistamin, antioksidan, analgesic.

2.5.4.4 Alkaloid

2.5.4.4.1 Definisi

Alkaloid mencakup senyawa bersifat basa yang mengandung satu atau lebih atom N, biasanya dalam gabungan sebagai bagian dari sistem siklik. Alkaloid biasanya tanpa warna, kebanyakan berbentuk Kristal, hanya sedikit yang berupa cairan. Senyawa alkaloid dapat dideteksi dengan penetrasi Dragendorf.

2.5.4.4.2 Manfaat

Fungsi alkaloid dalam tanaman saat ini belum diketahui dengan jelas. Ada beberapa dugaan bahwa fungsi alkaloid dalam tanaman sebagai metabolit sekunder yang berguna melindungi tanaman dari predator, sebagai metabolit akhir yaitu limbah yang tidak berfungsi sebagai substansi simpanan atau sebagai regulator pertumbuhan. Alkaloid banyak dimanfaatkan oleh manusia karena memiliki efek farmakologi, diantaranya :

- Depresan saraf pusat
- Simulant saraf pusat
- Simpatomimetik
- Simpatolitik
- Parasimpatomimetik
- Antikolinergik

- Ganglioplegik
- Anastesi local
- Mengobati fibrilasi
- Antitumor
- Antibakteri

