

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Ulkus Traumatik Mukosa Oral

##### 2.1.1 Definisi

Ulkus pada rongga mulut merupakan penyakit mukosa oral yang sering dijumpai dengan angka prevalensi berkisar 15-25% dari penduduk di seluruh dunia (Pratiwi, 2015). Ulkus merupakan luka terbuka dengan kehilangan lapisan epitel, ada kalanya meluas ke jaringan di bawah epitel, yang disebabkan oleh peradangan pada membran mukosa atau kulit (Harty *et. al.*, 2012). Istilah ulkus biasanya digunakan dimana ada kerusakan pada epitel dan lamina propia dan selanjutnya terbentuk suatu kawah (crater), kadang diperjelas secara klinis oleh edema atau proliferasi yang menyebabkan pembengkakan jaringan sekitar. Suatu lingkaran merah (*inflammatory halo*), jika muncul, mengelilingi ulkus yang berwarna putih kekuningan atau keabuan. (Scully, 2004). Ulkus traumatik merupakan jenis lesi ulkus, yaitu suatu kerusakan epithelium yang menembus membrana basalis dan lamina propria yang disebabkan karena trauma (Regezi *et al*, 2003).

##### 2.1.2 Klasifikasi

Macam dari ulkus traumatik dibedakan berdasarkan penyebab trauma. Penyebab dari ulkus traumatik ini ada beberapa macam yakni karena mekanik, elektrik dan termal, serta kimiawi (Neville *et al*, 2002).

### 2.1.2.1 Trauma Mekanik

Merupakan suatu lesi berupa ulkus yang sederhana disebabkan oleh trauma mekanik. Hal ini bisa karena penggunaan protesa, terkena sikat saat menyikat gigi, tergigit atau kebiasaan yang abnormal seperti menggigit-gigit mukosa; berkaitan dengan psikologis seseorang yang sering merasa gelisah atau dalam ketakutan, dan jika pada bayi biasa terdapat *Riga-fede disease* yang merupakan proses penyesuaian gigi anterior sulung pada saat menyusui. (Neville *et al*, 2002).

Ulkus traumatik ini sering terjadi pada regio yang diapit oleh gigi geligi, seperti mukosa labial bawah, lidah dan mukosa bukal. Penatalaksanaan ulkus karena trauma mekanik adalah menghilangkan faktor penyebab, misal jika terluka karena ada gigi yang tajam, maka gigi tersebut harus digrinding (Regezi *et al*, 2003).



Gambar 2.1 Ulkus karena trauma mekanik (Neville *et al*, 2002)

### 2.1.2.2 Trauma Elektrik

Merupakan suatu lesi berupa ulkus disebabkan oleh trauma elektrik. Jenis trauma ini merupakan jenis yang paling berbahaya karena dapat menyebabkan luka bakar. Penyebab trauma elektrik tersering adalah stop kontak dan arsen. Sering terjadi di bibir dikarenakan bibir yang lembab atau genangan saliva di

dalam sulkus labial mengalirkan listrik antara sumber energi dan mulut (Neville *et al*, 2002)

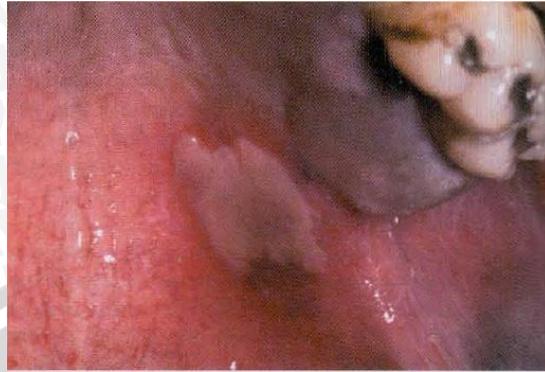
Gambaran klinis berwarna kuning dengan atau tanpa pendarahan sampai berwarna hitam dengan daerah terinfeksi akan nekrotik pada hari ke-4, edema bisa terjadi sampai hari ke-12. Gigi yang berdekatan dengan daerah terinfeksi bisa menjadi nonvital kemudian bisa nekrosis dan mengelilingi tulang alveolar. Pasien yang terluka karena sengatan elektrik bertegangan tinggi bisa terkena *facial nerve paralysis*, namun akan sembuh dalam beberapa minggu-bulan (Neville *et al*, 2002)



Gambar 2.2 Ulkus karena trauma elektrik (Neville *et al*, 2002)

### 2.1.2.3 Trauma Termal

Merupakan ulkus traumatik yang biasanya disebabkan oleh makanan dan minuman yang panas, contohnya luka bakar yang terjadi pada lidah dan palatum akibat makanan yang panas, seperti keju panas atau *pizza*. Sering mengenai daerah anterior, khususnya palatum dan mukosa bukal. Lesi terlihat seperti eritema dengan bagian yang nekrotik. Biasanya tidak dilakukan perawatan, jika diberi obat maka berfungsi sebagai pengurang rasa sakit dan mencegah infeksi. (Neville *et al*, 2002)



Gambar 2.3 Ulkus karena trauma termal (Neville, 2002)

#### 2.1.2.4 Trauma Kimiawi

Trauma kimia yang sering terjadi sebagai akibat penggunaan bahan-bahan kimia atau material endodonti saat perawatan saluran akar, *bleaching*, dan sebagainya, serta obat-obatan yang dapat menyebabkan iritasi dan alergi. Obat-obatan seperti aspirin yang dipakai pada jaman dulu bisa menyebabkan mukosa terbakar bahkan nekrosis, asam asetilsalisilat juga bisa menyebabkan dampak yang hampir sama. Dikatakan pula bahwa medikamen untuk mengatasi lubang di gigi khususnya senyawa *phenol* bisa menyebabkan nekrosis jaringan (Regezi *et al*, 2003).



Gambar 2.4 Ulkus karena trauma kimiawi, *aspirin burn* (Neville *et al*, 2002)

### 2.1.3 Tanda dan Gejala Ulkus Mukosa Oral

Ulkus dimulai dengan adanya luka seperti melepuh berbentuk bulat atau oval di rongga mulut yang mengalami trauma. Setelah beberapa hari, luka tersebut pecah dan menjadi berwarna putih ditengahnya dibatasi dengan daerah kemerahan. Bila berkontak dengan makanan dengan rasa yang tajam seperti pedas atau asam, daerah ini akan terasa sakit dan perih serta aliran saliva menjadi meningkat. Ulkus di rongga mulut biasanya dibagian mukosa labial, mukosa bukal, lidah, dan gusi.

Gejalanya berupa rasa sakit dan rasa terbakar yang terjadi satu sampai dua hari yang kemudian menimbulkan luka di rongga mulut. Bercak luka ini agak kaku dan sangat peka terhadap gerakan lidah atau mulut sehingga rasa sakit atau rasa panas yang dirasakan ini menyebabkan susah makan, susah minum ataupun susah bicara. Rasa sakit akibat ulkus biasanya akan hilang dengan sendirinya (*self limiting*) antara 7 sampai 10 hari dan lesi ini akan sembuh secara sempurna dalam waktu satu sampai dua minggu. Namun, apabila ukuran lesi cukup besar biasanya lesi membutuhkan waktu mulai dari beberapa minggu sampai beberapa bulan untuk sembuh. (Greenberg, 2004)

### 2.1.4 Perawatan Ulkus Mukosa Oral

Prinsip dasar terapi ulkus traumatik adalah menghilangkan faktor penyebab dan mempercepat proses penyembuhan. Apabila penyebab atau trauma tidak dihilangkan maka proses penyembuhannya akan lebih lama, ulkus akan sembuh secara fisiologis (*self limiting*) dalam 7-10 hari. (Greenberg, 2004)

Secara umum, obat-obatan yang digunakan dalam perawatan ulkus pada rongga mulut adalah dengan menggunakan obat-obatan antiinflamasi dan

analgesik atau disertai dengan obat kumur yang mengandung antiseptik seperti *Chlorhexidine gluconate* 0,2%, *Benzydamin hydrochloride* 0,15%, atau *Dyclonine HCl* 0,5%. (Marwati, 2004)

Masa perjalanan lesi dapat dipersingkat dengan pemberian kortikosteroid topikal, seperti *Triamcinolone acetonide* 0,1%. Contoh lain adalah *fluocinonide gel*. Obat dioleskan pada ulkus 4–8 kali sehari. Untuk lesi yang parah dapat diberikan kortikosteroid sistemik. Lesi akan segera sembuh sehingga memperpendek perjalanan lesi selama obat digunakan. Obat–obat sistemik seperti levamisole, thalidomide atau dapsone digunakan untuk penderita yang sering mengalami ulkus traumatik yang serius. Tetapi, penggunaan obat–obat ini harus dipertimbangkan efektifitas serta efek sampingnya. Penggunaan obat kortikosteroid topikal memiliki efek samping seperti muncul rasa gatal, kering, kemerahan, dan rasa terbakar pada daerah yang diobati. Pada penggunaan lama dan dalam dosis besar, dapat terjadi efek samping sistemik seperti gangguan metabolisme gula, metabolisme protein, dan lain-lain. Obat kumur memiliki efek samping seperti mulut terasa kering dan dapat merusak keseimbangan flora normal rongga mulut. Selain itu obat kumur memiliki resiko tertelan sehingga menimbulkan efek samping yang serius dan memerlukan perawatan kegawat daruratan. (Marwati, 2004)

### 2.1.5 Penyembuhan Ulkus Mukosa Oral

Ulkus dalam kamus kedokteran adalah luka terbuka pada permukaan kulit, selaput lendir ataupun mukosa, sehingga proses penyembuhan ulkus sama halnya dengan proses penyembuhan luka atau jejas (Mitchell dan Cotran, 2010). Luka adalah kehilangan atau rusaknya jaringan tubuh yang disebabkan oleh

suatu faktor yang mengganggu sistem perlindungan tubuh berupa trauma, perubahan suhu, zat kimia, ledakan, sengatan listrik, atau gigitan hewan.

(Sjamsuhidayat dkk., 2004)

Pada keadaan terjadi kerusakan jaringan, mekanisme tubuh akan mengupayakan mengembalikan komponen-komponen jaringan yang rusak tersebut dengan membentuk struktur baru dan fungsional sama dengan keadaan sebelumnya. Penampang histologis akan memperlihatkan adanya perubahan pada area luka seperti penurunan jumlah sel radang, pembentukan pembuluh darah baru, peningkatan jumlah sel epitel, serta peningkatan jumlah sel fibroblas dan serabut kolagen (Kumar *et. al.*, 2009).

Penyembuhan luka pada umumnya adalah suatu proses yang kompleks dan dinamis. Peterson (2003) menyatakan bahwa proses penyembuhan luka dibagi dalam 3 tahap, yaitu fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase maturasi.

#### 2.1.5.1 Fase Inflamasi

Ditandai dengan adanya respons vaskuler dan seluler yang terjadi akibat perlukaan pada jaringan lunak. Fase inflamasi bertujuan untuk menghentikan perdarahan, membersihkan area luka dari bakteri, sel-sel mati dan benda asing, untuk mempersiapkan dimulainya proses penyembuhan. Secara klinis fase inflamasi ditandai dengan adanya:

##### 1. Kemerahan (rubor)

Terjadinya warna kemerahan ini karena arteri yang mengedarkan darah ke daerah tersebut berdilatasi sehingga terjadi peningkatan aliran darah ke tempat cedera (Corwin, 2008).

## 2. Rasa panas (kalor)

Rasa panas dan warna kemerahan terjadi secara bersamaan. Dimana rasa panas disebabkan karena jumlah darah lebih banyak di tempat radang daripada di daerah lain di sekitar radang. (Wilmana & Gan, 2011).

## 3. Rasa nyeri (dolor)

Rasa nyeri akibat radang dapat disebabkan beberapa hal:

(1) adanya peregangan jaringan akibat adanya edema sehingga terjadi peningkatan tekanan lokal yang dapat menimbulkan rasa nyeri, (2) adanya pengeluaran zat – zat kimia atau mediator nyeri seperti prostaglandin, histamin, bradikinin oleh sel-sel radang yang dapat merangsang saraf – saraf perifer di sekitar radang sehingga mengakibatkan rasa nyeri (Wilmana & Gan, 2011).

## 4. Pembengkakan (tumor)

Gejala paling nyata pada peradangan adalah pembengkakan yang disebabkan oleh terjadinya peningkatan permeabilitas kapiler, adanya peningkatan aliran darah dan cairan ke jaringan yang mengalami cedera sehingga protein plasma dapat keluar dari pembuluh darah ke ruang interstitium (Corwin, 2008).

## 5. *Fungsiolaesa*

*Fungsiolaesa* merupakan gangguan fungsi dari jaringan yang terkena inflamasi dan sekitarnya akibat proses inflamasi.

(Wilmana & Gan, 2011).

Segera setelah terjadinya luka, pembuluh darah yang putus mengalami vasokonstriksi disertai reaksi hemostasis karena agregasi trombosit yang bersama matriks fibrin memicu sistem biologis lain seperti pengaktifan komplemen kinin, kaskade pembekuan dan pembentukan plasmin. Komponen

hemostasis ini juga akan melepaskan dan mengaktifkan sitokin yang berperan pada fase awal inflamasi, meliputi *Epidermal Growth Factor* (EGF), *Insulin-like Growth Factor* (IGF), *Platelet-derived Growth Factor* (PDGF) dan *Transforming Growth Factor beta* (TGF- $\beta$ ) yang berperan untuk terjadinya kemotaksis netrofil, makrofag, mast sel, sel endotelial dan fibroblas. (Mitchell dan Cotran, 2010)

Setelah hemostasis yang disertai dengan vasokonstriksi terjadi, kondisi ini kemudian diganti dengan vasodilatasi yang dimediasi oleh histamin, prostaglandin, kinin dan leukotrien. Peningkatan permeabilitas vaskuler memungkinkan plasma darah dan mediator seluler penyembuhan lainnya untuk melewati dinding pembuluh darah dan mengisi ruang ekstrasvaskuler. (Mitchell dan Cotran, 2010)

Polimorfonuklear (PMN) terutama neutrofil adalah sel pertama yang menuju ke daerah luka. Jumlahnya meningkat cepat dan mencapai puncaknya pada 24 – 48 jam. Neutrofil melakukan fagositosis dan mencerna organisme-organisme patologis dan sisa-sisa jaringan. Bila tidak terjadi infeksi neutrofil berumur pendek dan jumlahnya menurun dengan cepat setelah hari ketiga. (Robbins, 2007; Widjajanto, 2005)

Reaksi imun seluler selanjutnya adalah monosit yang bersirkulasi dalam pembuluh darah, monosit sendiri membutuhkan waktu 7-8 jam untuk sampai ke tempat luka. Makrofag terbentuk dari monosit karena proses kemotaksis dan migrasi. Makrofag muncul pertama 48 – 96 jam setelah terjadi luka dan mencapai puncak pada hari ke 3. Makrofag berumur lebih panjang dibanding dengan sel PMN dan tetap ada di dalam luka sampai proses penyembuhan berjalan sempurna. Limfosit T muncul hampir bersamaan dengan makrofag. Limfosit terlihat dengan jumlah yang bermakna pada hari kelima dan puncaknya pada

hari ketujuh. Limfosit dan makrofag memfagositosis dan mencerna organisme-organisme patologis dan sisa-sisa jaringan. Limfosit melepaskan limfokin (*interferon  $\gamma$* ) yang berpengaruh terhadap agregasi makrofag. Makrofag juga melepaskan faktor pertumbuhan dan substansi lain yang mengawali dan mempercepat pembentukan formasi jaringan granulasi. (Robbins, 2007; Widjajanto, 2005)

Produk biologis makrofag, *growth factor* yang berperan dalam penyembuhan luka:

- a. *Fibroblas Growth Factor* (FGF); menstimulasi terbentuknya fibroblas.
- b. *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF); menyebabkan migrasi dan proliferasi fibroblas, sel otot polos dan monosit, meningkatkan penyembuhan secara in vitro.
- c. *Transforming Growth Factor  $\alpha$*  (TGF- $\alpha$ ). Sejenis dengan EGF dan menyebabkan proliferasi fibroblas.
- d. *Transforming Growth Factor* (TGF- $\beta$ ); merupakan produk dari trombosit, sel T, endothelium dan makrofag. TGF- $\beta$  merangsang kemotaksis fibroblas serta produksi kolagen dan fibronektin oleh sel, sementara pada saat yang sama menghambat degradasi pemecahan matriks ekstraselular oleh metaloproteinase. Semua efek ini cenderung membantu fibrogenesis, dan TGF- $\beta$  mempunyai peranan yang semakin besar pada fibrosis yang terdapat pada keadaan peradangan kronik
- e. IL-1 dan TNF. Kemotaktik bagi fibroblas dan meningkatkan sintesis kolagen.
- f. *Epidermal Growth Factor* (EGF); meningkatkan proliferasi sel fibroblas yang nantinya akan mensintesis serat-serat kolagen.

- g. *Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)*; angiogenesis.
- h. *Nitrit Oksida (NO)* dan *Reactive Oxygen Spesies (ROS)*; memfagositosis bakteri (Kumar *et. al.*, 2009).

#### 2.1.5.2 Fase Proliferasi

Tahap kedua dari proses penyembuhan luka atau fase proliferasi ini terjadi mulai hari ke 3-14. Fase ini ditandai dengan pembentukan jaringan granulasi pada luka. Fibroblas merupakan elemen utama dalam proses proliferasi untuk pembentukan protein struktural yang berperan dalam pembentukan jaringan baru. (Kumar *et. al.*, 2009)

Pada jaringan lunak normal tanpa perlukaan, keberadaan sel fibroblas sangat jarang dan biasanya tersembunyi di matriks jaringan penunjang. Fibroblas muncul pertama kali secara bermakna pada hari ke-3 dan mencapai puncak pada hari ke-7. Sesudah terjadi luka, fibroblas akan aktif bergerak dari jaringan sekitar luka ke dalam daerah luka. Migrasi dan proliferasi fibroblas terutama dipacu oleh *Transforming Growth Factor- $\beta$*  (TGF- $\beta$ ). Dalam melakukan migrasi, fibroblas akan mengeluarkan enzim *Matrix Mettaloproteinase (MMP)* untuk mencegah matriks menghalangi migrasi. Fibroblas akan berproliferasi serta mengeluarkan beberapa substansi seperti kolagen, elastin, hyaluronic acid, fibronectin dan profeoglycans yang berperan dalam rekonstruksi jaringan baru. Sejumlah sel dan pembuluh darah baru yang tertanam di dalam jaringan baru tersebut disebut sebagai jaringan granulasi, sedangkan proses proliferasi fibroblas dengan aktifitas sintetikanya disebut fibroblasia. Respons yang dilakukan fibroblas terhadap proses fibroplasia adalah pembentukan pembuluh darah baru, proliferasi, migrasi, deposit jaringan matriks dan kontraksi luka. (Triyono, 2005)

Angiogenesis merupakan suatu proses pembentukan pembuluh kapiler baru didalam luka, penting pada tahap proliferasi proses penyembuhan luka. Jaringan vaskuler yang melakukan invasi kedalam luka merupakan suatu respons untuk memberikan oksigen dan nutrisi yang cukup di daerah luka karena biasanya pada daerah luka terdapat keadaan hipoksik dan turunnya tekanan oksigen. Pada fase ini fibroplasia dan angiogenesis merupakan proses terintegrasi dan dipengaruhi oleh substansi yang dikeluarkan oleh platelet dan makrofag. (Kumar *et. al.*, 2009).

Proses selanjutnya adalah epitelisasi, pada fase ini fibroblas mengeluarkan *Keratinocyte Growth Factor* (KGF) yang berperan dalam stimulasi mitosis sel epidermal. Keratinisasi akan dimulai dari pinggir luka dan akhirnya membentuk barrier yang menutupi permukaan luka. Dengan sintesa kolagen oleh fibroblas, pembentukan lapisan dermis ini akan disempurnakan kualitasnya dengan mengatur keseimbangan jaringan granulasi dan dermis. Untuk membantu jaringan baru tersebut menutup luka, fibroblas akan merubah strukturnya menjadi myofibroblas yang akan melakukan kontraksi pada jaringan. Fungsi kontraksi akan lebih menonjol pada luka dengan defek luas dibandingkan dengan defek luka minimal. (Triyono, 2005)

Fase proliferasi akan berakhir jika epitel dermis dan lapisan kolagen telah terbentuk, terlihat proses kontraksi dan akan dipercepat oleh berbagai *growth factor* seperti *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF), *Fibroblas Growth Factor* (FGF), *Transforming Growth Factor* (TGF- $\beta$ ) dan sel radang yaitu *Interleukin-1* (IL-1), *Tumor Necrosis Factor* (TNF). PDGF, FGF, TGF- $\beta$  dihasilkan oleh makrofag teraktivasi dan sel endotel. (Kumar *et. al.*, 2009).

### 2.1.5.3 Fase Pematangan

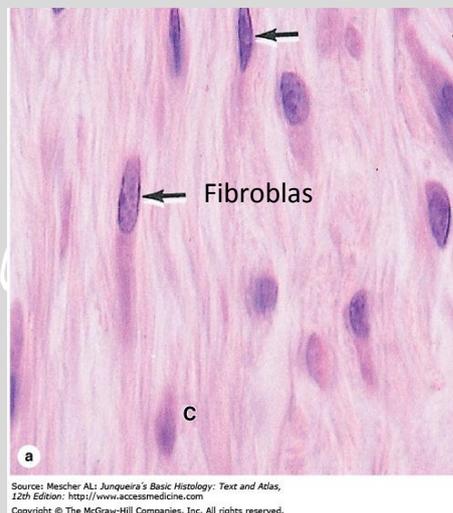
Fase ini dimulai pada minggu ke-3 setelah perlukaan dan berakhir sampai kurang lebih 12 bulan. Tujuan dari fase pematangan adalah menyempurnakan terbentuknya jaringan baru. Fibroblas sudah mulai meninggalkan jaringan granulasi, warna kemerahan dari jaringan mulai berkurang karena pembuluh mulai regresi dan serat fibrin dari kolagen bertambah banyak untuk memperkuat jaringan parut. Sintesis kolagen yang telah dimulai sejak fase proliferasi akan dilanjutkan pada fase pematangan. Kolagen muda (*gelatinous collagen*) yang terbentuk pada fase proliferasi akan berubah menjadi kolagen yang lebih matang, yaitu lebih kuat dan struktur yang lebih baik pada proses re-modelling. (Andrew *et. al.*, 2006)

Selain pembentukan kolagen juga akan terjadi pemecahan kolagen oleh enzim kolagenase untuk mencapai keseimbangan antara kolagen yang diproduksi dengan yang dipecahkan sehingga dapat dicapai penyembuhan yang optimal. Kolagen yang berlebihan akan terjadi penebalan jaringan parut, sebaliknya produksi yang berkurang akan menurunkan kekuatan jaringan parut dan luka akan selalu terbuka. (Kumar *et. al.*, 2009).

Meskipun proses penyembuhan luka sama bagi setiap penderita, namun hasil yang dicapai sangat tergantung dari kondisi biologik masing-masing individu, lokasi serta luasnya luka. Penderita muda dan sehat akan mencapai proses yang cepat dibandingkan dengan kurang gizi, disertai dengan penyakit sistemik seperti diabetes melitus. (Andrew *et. al.*, 2006)

## 2.2 Fibroblas

Fibroblas (*L. fibra*, serat: Yunani. *blatos*, benih: Latin) merupakan sel yang tidak aktif dengan laju proliferasi dan metabolisme yang lambat dan banyak ditemukan pada jaringan ikat gingiva yang secara aktif mensintesis komponen matriks ekstraseluler saat penyembuhan luka (Fawcett, 2002). Fibroblas berasal dari sel mesenkim yang belum berdiferensiasi, menghasilkan mukopolisakarida, asam aminoglisin, dan prolin yang merupakan bahan dasar serat kolagen yang akan mempertautkan tepi luka. (Sjamsuhidayat dkk., 2004)

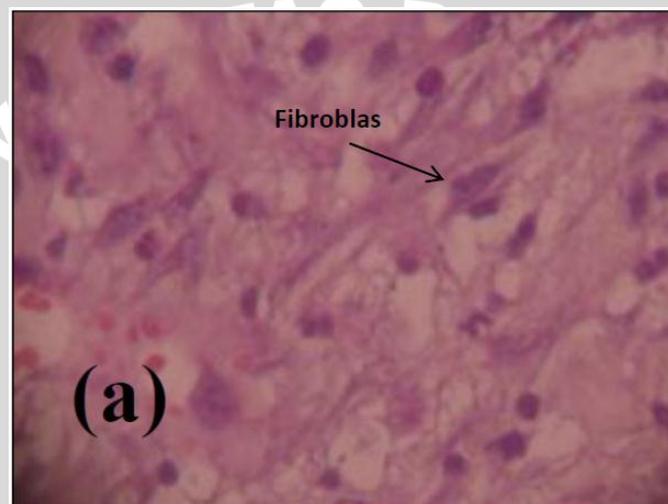


Gambar 2.5 Struktur mikroskopis fibroblas dengan pengecatan hematoksilin-eosin pembesaran 400x (Junqueira *et. al.*, 2007).

Pada kebanyakan sediaan histologi, batas sel tidak nyata dan ciri inti merupakan pedoman untuk pengenalannya. Inti lonjong atau memanjang dan diliputi membran inti halus dengan satu atau dua anak inti jelas, dan sedikit granula kromatin halus. Sel biasanya tersebar sepanjang berkas serat kolagen dan tampak dalam sediaan sebagai sel fusiform dengan ujung-ujung meruncing. (Junqueira *et. al.*, 2007)

Fungsi fibroblas adalah sintesis serabut kolagen, elastis dan glikoaminoglikan dari zat amorf inter sel. Ada 2 jenis fibroblas yang berbeda

secara morfologis, yang dimaksud fibroblas adalah bentuk sel muda dan sel dewasa yang tidak aktif disebut fibrosit. Fibroblas mempunyai aktifitas sintesis yang giat, secara mikroskopis memiliki bentukan gelendong atau fusiform, inti lonjong atau memanjang dan diliputi membran inti halus berwarna biru keunguan disertai prosesus sitoplasmik yang tidak teratur. (Junqueira *et. al.*, 2007)



Gambar 2.6 Sel Fibroblas Diamati Dibawah Mikroskop Cahaya Pembesaran 400x Dengan Pewarnaan HE. (Aldian dkk., 2012)

Secara mikroskopis, sel fibroblas dan fibrosit memiliki inti sel yang berbentuk lonjong dan memiliki satu atau dua nukleoli yang kadang-kadang terlihat. Hal ini sejalan dengan pernyataan Samuelson (2007) yang menyatakan bahwa sel fibrosit umumnya berbentuk spindel dengan penjururan sitoplasma. Sedangkan, sel fibroblas memiliki bentuk yang lebih besar dibandingkan sel fibrosit dengan beberapa penjururan sitoplasma yang berbentuk *irregular*. Inti sel fibrosit hanya dikelilingi oleh sedikit sitoplasma yang berwarna pucat. Sel fibrosit merupakan bentuk tidak aktif dari sel fibroblas dan merupakan sel yang paling umum ditemui pada jaringan ikat. Sel fibrosit memiliki kemampuan untuk membelah diri dan

kembali aktif menjadi fibroblas saat dibutuhkan untuk memperbaiki jaringan yang rusak. (Junqueira *et. al.*, 2007)

### 2.2.1 Peran Fibroblas pada Penyembuhan Luka

Proses perbaikan jaringan merupakan proses yang dinamis, secara singkat meliputi fase inflamasi diikuti oleh fibrosis atau fibroplasia selanjutnya remodeling jaringan dan pembentukan jaringan parut (Junqueira, 2007).

Fibroplasia adalah pembentukan jaringan granulasi dan penyusunan kembali matriks dermal. Sel utama yang terlibat adalah fibroblas. Fibroblas bermigrasi ke dalam luka, memproduksi sejumlah besar kolagen, proteoglikan, elastin, dan protein matriks lain; serta berpartisipasi pada kontraksi luka. (Kumar *et. al.*, 2009)

Fibroblas memproduksi komponen matriks ekstraselular, termasuk kolagen tipe I dan III, elastin, glikosaminoglikan, dan proteoglikan. Kolagen tipe III merupakan jenis kolagen dominan selama perbaikan luka dini. Sintesis kolagen tipe III mencapai maksimal 5-7 hari setelah luka. TGF- $\beta$  menstimulasi fibroblas untuk memproduksi kolagen tipe I dan III. Pembentukan serabut kolagen pada daerah jejas merupakan hal yang penting untuk meningkatkan kekuatan jaringan parut pada penyembuhan luka. Produksi kolagen yang berkurang akan menurunkan kekuatan jaringan parut dan luka akan selalu terbuka (Kumar *et al.*, 2009).

Fibroblas juga mensintesis *Keratinocyte Growth Factor* (KGF) yang berperan dalam stimulasi mitosis sel epidermal. Setelah terbentuk jaringan konektif baru, fibroblas mengalami perubahan fenotip menjadi miofibroblas yang banyak mengandung *actin*. Miofibroblas memiliki gambaran karakteristik fibroblas

dan sel otot polos, serta mengandung banyak jaringan retikulum endoplasmik kasar yang dibutuhkan guna memproduksi sejumlah besar protein matriks. Miofibroblas sangat berperan dalam kontraksi luka dan dominan terdapat di jaringan granulasi. Pajanan terhadap sejumlah mediator, termasuk angiotensin, prostaglandin, bradikin, dan endotelin, mengakibatkan kontraksi miofibroblas. (Volgas dan Harder, 2012).

### 2.3 Tanaman Pepaya (*Carica papaya* L.)

Pepaya merupakan tanaman buah dari famili Caricaceae yang berasal dari Amerika Tengah dan Hindia Barat bahkan kawasan sekitar Meksiko dan *Coastal*. Tanaman pepaya banyak ditanam orang khususnya di daerah tropis, di daerah-daerah basah dan kering atau di daerah-daerah dataran dan pegunungan (sampai 1000 m dpl). (Sukma, 2012)

Menurut Tjitrosoepomo (2004), sistematika tumbuhan pepaya dapat diklasifikasikan sebagai berikut:

- Kingdom : *Plantae*
- Divisi : *Spermatophyta*
- Class : *Dicotyledonae*
- Ordo : *Cistales*
- Famili : *Caricaceae*
- Genus : *Carica*
- Spesies : *Carica papaya* L.

Nama lokal: Pepaya



Gambar 2.7 Pohon Pepaya (Sukma, 2012)

Pepaya merupakan tanaman berbatang tunggal dan tumbuh tegak. Batang tidak berkayu, silindris, berongga dan berwarna putih kehijauan. Tinggi tanaman berkisar antara 5-10 meter, dengan perakaran yang kuat. Tanaman pepaya tidak mempunyai percabangan. Daunnya termasuk tunggal, bulat, ujung meruncing, pangkal bertoreh, tepi bergerigi, berdiameter 25-75 cm. Pertulangan daun menjari dan panjang tangkai 25-100 cm dan berwarna hijau. Bunga pepaya berwarna putih dan berbentuk seperti lilin (Muktiani, 2011).

Pepaya merupakan salah satu bahan alami yang berpotensi sebagai tanaman berkhasiat obat. Selama ini penggunaan buah pepaya hanya sebatas daging buahnya sementara bijinya dibuang padahal biji pepaya memiliki kandungan gizi yang berguna untuk kesehatan.

Biji pepaya bentuknya agak bulat, besarnya dapat mencapai 5 mm dan terdiri dari embrio, jaringan bahan makanan dan kulit biji. Banyaknya biji tergantung dari besar kecilnya buah. Permukaan biji agak keriput dan dibungkus oleh kulit ari yang bersifat seperti agar atau transparan, kotiledon putih. (Helda dkk., 2010)



Gambar 2.8 Biji Pepaya

(Sumber: <http://www.indonews.co.id/100-manfaat-biji-pepaya-untuk-kesehatan/>)

Hasil uji fitokimia terhadap ekstrak kental metanol biji pepaya diketahui mengandung senyawa metabolit sekunder golongan triterpenoid, flavonoid, alkaloid, dan saponin. Secara kualitatif, berdasarkan terbentuknya endapan atau intensitas warna yang dihasilkan dengan pereaksi uji fitokimia, diketahui bahwa kandungan senyawa metabolit sekunder golongan triterpenoid merupakan komponen utama biji pepaya. Hasil analisa fitokimia yang dilakukan di Afrika menunjukkan biji pepaya mengandung flavonoid, tanin, saponin, anthraquinon dan athosianosid (Sukadana, 2008)

#### 2.4 Flavonoid

Flavonoid merupakan senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada tanaman hijau, kecuali alga. Flavonoid yang lazim ditemukan pada tumbuhan tingkat tinggi (*Angiospermae*) adalah flavon dan flavonol. Flavonoid merupakan golongan terbesar senyawa fenol (Sjahid, 2008).

Senyawa polifenol mampu mengatur fungsi sel dengan cara merangsang produksi TGF- $\beta$  (*Transforming Growth Factor- $\beta$* ) oleh makrofag. TGF- $\beta$

merupakan faktor pertumbuhan yang dapat meningkatkan migrasi dan proliferasi fibroblas di daerah jejas luka dan akan mengaktivasi fibroblas untuk mensintesis kolagen (Perdanakusuma, 2007)

## 2.5 Saponin

Saponin merupakan senyawa glikosida kompleks dengan berat molekul tinggi yang dihasilkan terutama oleh tanaman. Berdasarkan struktur kimianya, saponin dikelompokkan menjadi tiga kelas utama yaitu kelas steroid, kelas steroid alkaloid, dan kelas triterpenoid. Sifat yang khas dari saponin antara lain berasa pahit, berbusa dalam air. Triterpenoid adalah senyawa metabolit sekunder yang merupakan komponen utama biji pepaya (*Carica papaya* L.) (Sukadana, 2008).

Saponin mempengaruhi mekanisme aktivasi TGF- $\beta$  *pathway* melalui peningkatan ekspresi dari reseptor TGF- $\beta$ . Peningkatan ekspresi reseptor TGF- $\beta$  tipe I dan II oleh saponin selanjutnya dapat mempercepat sintesis fibronektin dari fibroblas. Hal ini akan mempercepat pembentukan kolagen (Kanzaki *et. al.*, 2005).

## 2.6 Ekstrak Biji Pepaya

Pada penelitian ini ekstraksi dilakukan menggunakan metode maserasi. Metode ini merupakan yang paling sederhana dan banyak digunakan (Voight, 2000). Prinsip dari metode maserasi adalah merendam simplisia dengan cairan pelarut tertentu. Karena terdapat perbedaan konsentrasi di luar dan di dalam sel, cairan pelarut akan menembus dinding sel dan masuk ke dalam rongga sel yang mengandung zat aktif, kemudian zat aktif akan larut karena adanya perbedaan

konsentrasi antara larutan zat aktif di dalam dan di luar sel, larutan yang pekat akan didesak keluar (Gennaro, 2006). Keuntungan cara penyarian dengan maserasi adalah cara pengerjaan dan peralatan yang digunakan sederhana dan mudah diusahakan. Kerugian cara maserasi adalah membutuhkan pelarut dalam jumlah banyak, waktu penyarian lama dan penyariannya kurang sempurna. (Handa *et. al.*, 2008)

Proses maserasi selesai ketika keseimbangan antara bahan yang diekstraksi pada bagian dalam sel dengan yang masuk ke dalam cairan tercapai sehingga proses difusi segera berakhir. Semakin besar perbandingan simplisia terhadap cairan pengestraksi akan semakin banyak hasil yang diperoleh (Voight, 2000). Cairan pelarut yang biasa digunakan untuk maserasi dapat berupa air, etanol, etanol-air atau eter. Pemilihan cairan pelarut harus mempertimbangkan bentuk dan faktor cairan yang baik (Voight, 2000). Pada proses ekstraksi biji pepaya (*Carica papaya* L.) ini, pelarut yang digunakan adalah etanol karena biji pepaya bersifat non polar sehingga dapat larut dalam etanol (Chang *et al.*, 2011b). Pelarut etanol cenderung memiliki sifat non polar jika dibandingkan dengan air ( $H_2O$ ). Etanol ( $C_2H_5OH$ ) memiliki dua gugus berbeda, yaitu gugus hidroksi (OH) bersifat polar dan gugus alkana ( $C_2H_5$ ) cenderung bersifat non polar yang dapat melarutkan biji pepaya (Voight, 2000).

## 2.7 Gel

Gel merupakan salah satu bentuk sediaan obat topikal. Obat topikal adalah obat yang mengandung dua komponen dasar yaitu zat pembawa (vehikulum) dan zat aktif. Zat aktif merupakan komponen bahan topikal yang memiliki efek terapeutik, sedangkan zat pembawa adalah bagian inaktif dari sediaan topikal

dapat berbentuk cair atau padat yang membawa bahan aktif berkontak dengan kulit. Idealnya zat pembawa mudah dioleskan, mudah dibersihkan serta tidak mengiritasi. Pemberian obat topikal pada kulit atau membran mukosa memiliki tujuan yang lokal, seperti pada superficial epidermis, dermis atau hipodermis. (Yanhendri, 2012)

Efek samping pada obat topikal relatif kecil. Apabila terjadi kerusakan kulit atau membran mukosa setelah penggunaan obat topikal, maka kemungkinan besar efek sistemik akan terjadi. Efek samping biasanya berupa iritasi mukosa. Selain itu dapat muncul rasa gatal, kering, kemerahan, dan rasa terbakar pada daerah yang diobati. Akan tetapi, sensitisasi imunologik memerlukan pajanan awal dan tenggang waktu beberapa lama (masa laten) sebelum timbul reaksi hipersensitivitas. (Yanhendri, 2012)

Gel memiliki viskositas dan daya lekat yang tinggi dan tidak mudah mengalir pada permukaan kulit. Pemberian gel secara topikal lebih mudah penggunaannya dan dapat menimbulkan efek terapi yang lebih cepat dibandingkan dengan pemberian secara per oral serta dapat meminimalisir efek samping ke sistemik. (Maulina, 2015)

Gel merupakan sediaan semi padat yang jernih, tembus cahaya dan mengandung zat aktif, merupakan disperse koloid yang mempunyai kekuatan disebabkan oleh jaringan yang saling berkaitan pada fase terdispersi. Zat-zat pembentuk gel digunakan sebagai pengikat dalam granulasi, koloid pelindung dalam suspensi, pengental untuk sediaan oral dan sebagai basis suppositoria. Secara luas sediaan gel banyak digunakan pada produk obat-obatan, kosmetik dan makanan pada beberapa proses industri (Ansel, 2008).

Sediaan gel memiliki beberapa keuntungan, antara lain memiliki kemampuan penyebaran yang baik, memberi efek dingin, mudah untuk dicuci dengan air dan pelepasan obatnya baik. Pemberian gel secara topikal lebih mudah penggunaannya dan dapat menimbulkan efek terapi yang lebih cepat dibandingkan dengan pemberian secara per oral serta dapat meminimalisir efek samping ke sistemik. Tingginya kandungan air dalam sediaan gel dapat menyebabkan terjadinya kontaminasi mikrobial, yang secara efektif dapat dihindari dengan penambahan bahan pengawet. Untuk upaya stabilisasi dari segi mikrobial selain penggunaan bahan-bahan pengawet seperti dalam balsam, khususnya untuk basis ini sangat cocok pemakaian metil dan propil paraben yang umumnya disatukan dalam bentuk larutan pengawet. Upaya lain yang diperlakukan adalah perlindungan terhadap penguapan, yaitu untuk menghindari masalah pengeringan. Oleh karena itu disarankan untuk menyimpan gel yang lebih baik menggunakan tube (Ansel, 2008)

