

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Ulkus Traumatik

2.1.1 Definisi

Ulkus merupakan kehilangan permukaan epitelium dengan terbukanya jaringan ikat dibawahnya dan merupakan salah satu luka yang paling umum pada tubuh manusia. Banyak bentukan ulkus yang merupakan hasil dari destruksi epitelium pelindung. Ketika trauma yang cukup parah pada mukosa mulut dan menyebabkan terpotongnya epitelium disebut ulkus traumatik (Myers and Curran, 2014). Ulkus traumatik disebut juga dengan ulkus dekubitus, ulkus tropik, tropik neutrons dan ulkus bednar (Ghom and Anil, 2014). Ada istilah *Riga-Fede disease* yang merupakan ulkus traumatik pada bagian anterior lidah bayi dengan gigi susu (Regezi *et al.*, 2012).



Gambar 2.1. Ulkus Traumatik dengan bagian tengah nekrosis kekuningan dan halo kemerahan (Myers and Curran, 2014)

2.1.2 Penyebab

a. Trauma mekanik/fisik

Faktor penyebab trauma mekanik adalah bibir, pipi dan lidah tergigit; gigi atau akar yang tajam; malposisi; luka sikat gigi; tepi protesa atau restorasi yang tajam; gigi palsu yang tidak pas; piranti ortodonti (Ghom and Anil, 2014).

Luka iatrogenik juga menyebabkan ulserasi pada rongga mulut (Ghom and Anil, 2014), misalnya pengambilan cotton roll yang melekat pada mukosa, tekanan negatif dari saliva ejektor, atau karena instrumen rotasi yang tidak umum (Regezi *et al.*, 2012).



Gambar 2.2. Ulkus Traumatik di sisi aspek lateral pada lidah karena gigi tajam (Ongole and Praveen, 2013)

b. Trauma kimia

Zat kimia seperti nitrat silver, fenol, TCA, formokresol, eugenol, *eucalyptus oil*, asam fosfat dan asetilsalisilik bisa menyebabkan ulserasi mulut (Ghom and Anil, 2014). Selain itu, ada istilah *chemical burn* yang merupakan hasil ketika agen kaustik berkontak dengan mukosa mulut dengan gambaran tebal, plak hiperkeratotik yang kasar dengan permukaan yang berkawah atau berombak dan/ area ulserasi. Aspirin yang mengandung asam asetilsalisilik bisa menyebabkan rasa terbakar yang nyata jika ditempatkan pada area sekitar gigi

yang sakit. Pasien juga biasanya menggunakan hipoklorit (pemutih) untuk membersihkan dan mendesinfeksi gigi tiruan lengkap. Zat kimia sisa apapun dari berkumur yang tidak sempurna bisa menyebabkan jaringan lunak terbakar (Myers and Curran, 2014).



Gambar 2.3. Chemical burn pada mukosa bukal kanan meluas hingga vestibulum karena aplikasi balsem pada vestibulum untuk nyeri periodontal (Ongole and Praveen, 2013)

c. Trauma termal

Panas berlebihan dari makanan dan minuman menyebabkan mukosa terbakar dan ulserasi. Pada kasus yang jarang, aplikasi instrumentasi yang panas dan es kering bisa menimbulkan ulkus (Ghom and Anil, 2014). Ada istilah *thermal burn* yang dipicu karena mukosa bibir atau rongga mulut kontak dengan makanan dan minuman yang panas dan menyebabkan destruksi jaringan (Myers and Curran, 2014). Selain itu, ada istilah *pizza burn* akibat keju panas yang biasanya ditemukan di palatum (Regezi *et al.*, 2012).



Gambar 2.4. Thermal burn pada palatum durum (Ongole and Praveen, 2013)

d. Trauma Elektrik

Aplikasi arus listrik pada jaringan mulut dapat menyebabkan destruksi dan ulserasi misalnya *galvanism* (Ghom and Anil, 2008). Istilah *electric burn* yang terjadi pada bibir dan komisura anak kecil yang tidak sengaja mengunyah atau menggigit kabel listrik. Biasanya parah, melibatkan kerusakan jaringan yang luas sehingga membutuhkan rekonstruksi dari ahli bedah plastik (Myers *et al.*, 2014).

e. Penyebab lain

Radioterapi, kemoterapi sitotoksik (Ghom and Anil, 2014).

2.1.3 Klasifikasi

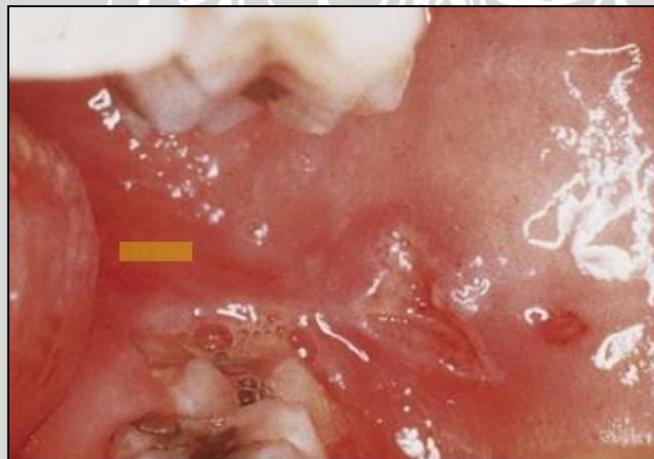
Menurut Regezi *et al.* (2012) klasifikasi ulkus traumatik dibagi menjadi:

1. Ulkus traumatik akut
 - a. Nyeri
 - b. Dasar kuning dengan halo eritema
 - c. Riwayat trauma
 - d. Sembuh dalam 7-10 hari jika penyebab dihilangkan
2. Ulkus traumatik kronis
 - a. Sedikit atau tidak sakit
 - b. Dasar kuning dengan peninggian tepi (*scar*)

- c. Ada riwayat trauma jika ingat
- d. Penyembuhan tertentu jika teriritasi, terutama lesi lidah
- e. Gambaran klinis seperti karsinoma dan ulkus karena infeksi



Gambar 2.5. Ulkus kronis palatum (Regezi *et al.*, 2012)



Gambar 2.6. Ulkus kronis mukosa mulut (Regezi *et al.*, 2012)

2.1.4 Gambaran Klinis

Gambaran klinis ulkus menurut Ghom and Anil (2014), sebagai berikut:

- a. Usia dan jenis kelamin: Dapat terjadi pada semua dan tidak ada yang dominan antara laki-laki dan perempuan.

- b. Lokasi: melibatkan semua regio mulut tapi umumnya pada lidah, *mucobuccal fold*, gingiva, dan palatum.
- c. Tampilan: bervariasi bergantung dari lokasi luka, keparahan trauma, dan derajat infeksi sekunder yang nampak.
- d. Gejala: lunak dan nyeri pada area lesi, bisa bertahan sampai beberapa hari dan paling lama 1 minggu.
- e. Ukuran dan bentuk: variasi yang paling umum dari ulkus traumatik adalah *single uncomplicated ulcer*. Ukurannya sedang dan bentuk biasanya bulat, oval, elip serta bisa datar atau sedikit cekung.
- f. Permukaan: permukaan terdiri dari eksudat serosanguinous atau serofibrinous keabu-abuan. Pada kasus ulkus bibir nampak adanya krusta karena tidak ada saliva.
- g. Margin: margin lesi halo eritema
- h. *Crater-like ulcer*: merupakan hasil dari trauma berulang yang berlangsung lama dan mencegah penyembuhan.
- i. *Complicated ulcer*: ulkus traumatik bisa besar dan ireguler. Hasil dari traumatik parah yang tidak biasa, seperti pukulan atau terjatuh dan sering disertai edema, inflamasi dan pembengkakan pada jaringan sekitar. Sedangkan pada intraoral berhubungan dengan gigi palsu sebagian.



Gambar 2.7. Ulkus traumatik karena gigi palsu parsial (Ghom and Anil, 2014)

- j. *Infected ulcer*: bisa besar, lebih ireguler, lebih menonjol dibanding yang non infeksi dan tertutupi dengan lapisan tebal nekrotik serta adanya eksudat purulen.
- k. Perkembangan: biasanya *simple* dan *uncomplicated ulcer* sembuh kurang lebih 5-10 hari setelah onset dan tanpa perawatan. Tapi jika ada infeksi sekunder atau trauma berulang maka waktu penyembuhan lebih lama.

2.1.5 Gambaran Histopatologi

Area pada permukaan ulserasi tertutup oleh membran fibrinopurulen yang mengandung sel inflamatori akut bercampur dengan fibrin. *Stratified squamous epithelium* dari permukaan sekitar dapat hiperplastik dan memperlihatkan area reaksi *aquamous atypia*. Dasar ulkus mendapat proliferasi jaringan granulasi dengan area edema dan infiltrasi sel inflamatori akut dan kronis (Ongole and Praveen, 2013).

2.1.6 Diagnosis Banding

Menurut Ongole and Praveen (2013) diagnosis banding ulkus traumatik adalah *Rucurrent aphthous ulceration*, ulkus yang berhubungan dengan infeksi jamur, *carcinomatous ulcer*, *traumatic granuloma*, *atypical histiocytic granuloma*. Maka perlu dilakukan biopsi jika kemungkinan ada keganasan.

2.1.7 Perawatan

- a. Konsumsi diet makanan lunak dan lembek.
- b. Menghilangkan faktor traumatik (ekstraksi sisa akar, gigi supraerupsi dan M3 malposisi, gigi dengan tepi *cusp* yang tajam perlu grinding, gigi palsu yang mengiritasi dikoreksi, restorasi gigi fraktur dan koreksi ortodonti gigi yang malposisi) akan menyebabkan penyembuhan ulkus pada 10-14 hari.
- c. Pasien diberi nasehat untuk berkumur dengan saline hangat.
- d. Aplikasi topikal antiseptik dan medikasi analgesik/anastesi (*choline salicylate* 8,7 %, *benzylkonium* 0,01 % dan *lignocaine hydrochloride* 2 % - pasien

- diminta untuk mengoleskan pada ulkus 10 menit sebelum makan, 3-4 kali per hari).
- e. Pada kasus ulkus *multiple* obat kumur analgesik/antiseptik (obat kumur *chlorhexidine glunate* 0,2 % atau *benzydamine hydrochloride* 0,15 % - 1 sendok teh bisa dicampur dengan 50 ml air. Berkumur selama 1 menit, 3 kali sehari, 30 menit setelah makan).
 - f. Aplikasi kortikosteroid topikal (*triamcinolone acetonide* 0,1 %). Pasien diminta untuk mengoleskan pasta 30 menit sebelum makan, 3 kali sehari selama 2 minggu.
 - g. Untuk ulkus yang sangat besar dan dalam, *penicillin* (kapsul *amoxicillin*, 500 mg, 3 kali sehari selama 5 hari) bisa diberikan untuk mencegah infeksi sekunder.
 - h. Untuk ulkus yang persisten diberi *triamcinolone acetonide* sebelum tidur dan sesudah makan.
 - i. Menghilangkan nyeri diberikan *Dyclonine HCL* atau *hydroxypropyl cellulose*.

2.2 Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka adalah proses yang kompleks dan dinamis yang memerlukan koordinasi sempurna dari berbagai kegiatan selular, termasuk fagositosis, kemotaksis, mitogenesis, dan sintesis komponen matriks ekstraselular. Aktivitas tersebut berkorelasi dengan munculnya beberapa jenis sel dan diatur oleh mediator larut seperti faktor pertumbuhan dan sitokin (Neck *et al.*, 2012). Berdasarkan *Wound Healing Society* (WHS) kriteria ideal dari penyembuhan luka adalah kembali normalnya struktur fungsi dan anatomi. Lamanya penyembuhan tergantung dari tipe luka, luas luka, faktor eksogen dan endogen.

Dalam proses penyembuhan luka, terjadi tiga fase yaitu, hemostasis dan inflamasi, proliferasi, dan remodeling jaringan. Ketiga fase yang berbeda tetapi tumpang tindih dalam satu waktu (Neck *et al.*, 2012).

2.2.1 Hemostasis dan inflamasi

Hemostasis dan inflamasi terjadi segera setelah cedera jaringan. Mereka mencegah perdarahan berkelanjutan dan kehilangan cairan serta membangun kekebalan terhadap invasi mikroorganisme. Hemostasis dicapai dengan vasokonstriksi dan pembekuan darah. Trombosit memulai pembekuan, awalnya dengan membentuk trombosit *plug*. Trombosit *plug* ini diikuti oleh *clot* fibrin, yang menyediakan matriks sementara untuk migrasi sel. Trombosit juga mengeluarkan berbagai faktor pertumbuhan dan sitokin seperti *Fibroblast Growth Factor* (FGF), *Epidermal Growth Factor* (EGF), *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF), *Transforming Growth Factor Beta* (TGF- β), dan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). Faktor pertumbuhan ini terletak di *clot* fibrin dan bertindak sebagai promotor dalam proses penyembuhan luka dengan merekrut sel-sel inflamasi ke lokasi luka dan memulai angiogenesis (Neck *et al.*, 2012).

Setelah pendarahan dikendalikan, sel-sel inflamasi bermigrasi ke daerah luka. Disinilah fase inflamasi dimulai, yang ditandai dengan infiltrasi yang berurutan dari neutrofil, makrofag, dan limfosit (Neck *et al.*, 2012).

Tujuan utama dari tahap ini adalah untuk mencegah infeksi. Terlepas dari etiologi luka, penghalang mekanik yang merupakan garis terdepan melawan serangan mikroorganisme sudah tidak utuh lagi. Neutrofil direkrut ke lokasi luka dalam waktu 24-36 jam setelah luka. Mereka dimediasi oleh *Transforming Growth Factor-b* (TGF-b) yang dilepas oleh degranulasi trombosit, aktivasi interleukin, hasil aktivasi komplemen dan degradasi bakteri. Neutrofil yang bergerak ke arah luka disebut kemotaksis (Neck *et al.*, 2012). Neutrofil memiliki 3 mekanisme utama untuk merusak debris dan bakteri. Pertama mereka akan

secara langsung memakan dan merusak partikel asing, proses itu disebut fagositosis. Kedua, neutrofil akan degranulasi dan melepas berbagai zat toksik (laktoferin, protease, neutrofil elastase dan *cathepsin*) yang akan menghancurkan bakteri serta jaringan *host* mati. Yang ketiga, neutrofil bisa juga menghasilkan kromatin dan protease yang akan menghancurkan bakteri pada ruang ekstraseluler. Ketika neutrofil telah menyelesaikan tugas mereka, mereka akan apoptosis, dan atau difagosit oleh makrofag (Young *et al.*, 2011).

Makrofag bermigrasi ke dalam luka dalam waktu dua atau empat hari setelah cedera dan menjadi jenis sel dominan. Makrofag sendiri berasal dari monosit darah. Di awal tahap penyembuhan luka, makrofag memfagositosis sisa debris, bakteri, dan sel apoptosis, termasuk neutrofil. Makrofag juga mengeluarkan sitokin (misalnya, *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α), *Interleukin-1* (IL-1), dan *Interleukin-6* (IL-6), faktor pertumbuhan (misalnya, VEGF, FGF, PDGF, TGF- β , dan EGF), dan berbagai jenis metalloproteinase yang mendegradasi matriks kolagen. Dengan cara ini makrofag mempengaruhi respon inflamasi, rekrutmen seluler, aktivasi sel, angiogenesis, fibroplasia, meningkatkan formasi jaringan granulasi dan juga mengatur sintesis dan pembentukan matriks ekstraselular sementara, yang berfungsi sebagai *scaffold* untuk regenerasi dan proliferasi epitel (Neck *et al.*, 2012).

Selanjutnya, limfosit akan muncul setelah 72 jam yang berperan dalam regulasi penyembuhan luka dengan cara memproduksi *scaffold* matriks ekstraseluler dan remodeling kolagen (Young *et al.*, 2011). Limfosit T memasuki area luka dan puncaknya selama akhir fase proliferasi/ awal fase remodelling. Limfosit T kemungkinan terlibat dalam mengendalikan fase proliferasi penyembuhan luka (Neck *et al.*, 2012).

Fase inflamasi pada penyembuhan luka akan bertahan selama masih terdapat invasi bakteri yang berlebihan. Inflamasi berkepanjangan dapat terjadi,

menyebabkan kerusakan jaringan yang luas, dan tertundanya proliferasi dan mengakibatkan pembentukan luka kronis (Young *et al.*, 2011). Beberapa faktor termasuk lipoksin dan produk metabolisme asam arakidonat, diperkirakan memiliki sifat anti-inflamasi yang meredam respon imun dan memungkinkan terjadinya fase berikutnya dari penyembuhan luka (Nathan, 2006).

2.2.2 Proliferasi

Segera sesudah stimulus luka berhenti, hemostasis tercapai, respon inflamasi seimbang dan luka sudah terbebas dari debris, maka fase proliferasi penyembuhan dimulai untuk memperbaiki kerusakan (Young *et al.*, 2011). Fase proliferasi dimulai pada hari ketiga setelah cedera dan berlangsung selama sekitar 2-4 minggu. Proses kompleks ini merupakan gabungan dari angiogenesis, formasi jaringan granulasi, deposisi kolagen, epitelisasi dan retraksi luka yang terjadi sekaligus (Neck *et al.*, 2012).

a. Angiogenesis

Angiogenesis dipicu sejak saat hemostatik telah dibentuk karena pelepasan TGF- β , *Platelet-Derived Growth Faktor* (PDGF) dan *Fibroblast Growth Factor* (FGF). Dalam menanggapi hipoksia, *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dilepaskan dan di kombinasi dengan sitokin lain, menginduksi sel endotel untuk memicu neovaskularisasi dan perbaikan pembuluh darah yang rusak (Young *et al.*, 2011). 4 tahapan yang terjadi dalam perkembangan pembuluh darah kapiler baru menurut Neck *et al.* (2012) dan VB Kumar *et al.* (2007) adalah:

- 1) Degradasi proteolitik pada pembuluh darah induk membran basalis, memungkinkan pembentukan suatu tunas kapiler.
- 2) Migrasi dari sel-sel endotel dari kapiler asal menuju suatu stimulus angiogenik.
- 3) Proliferasi sel endotel di belakang ujung terdepan sel yang bermigrasi.

- 4) maturasi sel endotel dengan penghambatan pertumbuhan dan penataan menjadi pembuluh kapiler; tahapan ini mencakup rekrutmen dan proliferasi perisit dan sel otot polos untuk menyokong pembuluh endotel dan untuk memberikan fungsi tambahan.

Awalnya pusat luka relatif avaskular, karena hanya mengandalkan difusi dari kapiler yang rusak di tepi luka. Sebagai proses hasil angiogenesis, jaringan pembuluh darah kapiler terbentuk pada seluruh luka yang berasal dari cabang pembuluh darah yang sehat. Awalnya kapiler yang rapuh dan permeabel memberikan kontribusi lebih lanjut pada edema jaringan dan penampilan penyembuhan jaringan granulasi (Young *et al.*, 2011).

b. Migrasi fibroblas

Setelah luka, fibroblas dirangsang untuk berkembang biak oleh faktor pertumbuhan dirilis oleh *clot* hemostatik dan kemudian bermigrasi ke luka (terutama oleh TGF- β , dan PDGF). Dari hari ketiga, luka menjadi kaya fibroblas yang berada pada protein matriks ekstra-selular (Hyaluronan, fibronectin dan proteoglikan) dan kemudian akan memproduksi kolagen dan fibronectin. Menghasilkan warna merah muda, pembuluh darah, jaringan fibrosa yang menggantikan *clot* di lokasi luka disebut sebagai jaringan granulasi. Terdiri dari berbagai tipe kolagen (proporsi yang lebih tinggi dari kolagen tipe 3) yang terlihat pada jaringan yang tidak terluka. Setelah matriks cukup terbentuk, fibroblas akan berubah menjadi fenotip myofibroblast dan mengembangkan pseudopodia. Hal ini memungkinkan mereka untuk terhubung ke sekitar protein fibronectin dan kolagen serta membantu dalam kontraksi luka. Kolagen disintesis oleh fibroblas sebagai kunci dalam memberikan kekuatan untuk jaringan. Kelebihan kolagen dapat menyebabkan bergembangnya bekas luka hipertrofik. Bekas luka hipertrofik menonjol dan eritema tetapi tetap dalam batas-batas luka aslinya (Young *et al.*, 2011).

c. Reepitelisasi

Reepitelisasi dari area luka dimulai dalam beberapa jam setelah cedera tertutupi selapis sel lengkap dan menempel pada matriks di bawahnya. Sebuah proses embriologis, yang disebut *Epithelial-Mesenchymal Transition* (EMT), memungkinkan sel epitel untuk mendapatkan motilitas dan dapat melintasi permukaan luka (Young *et al.*, 2011). Sel epitel pada tepi luka mengalami perubahan fenotipik dan mulai bermigrasi ke daerah luka. Sel epitel mengarahkan migrasi ujung proliferasi, pematangan dan akhirnya mengembalikan fungsi barrier dari epitel. Tidak adanya sel-sel tetangga pada tepi luka dapat menyebabkan adanya migrasi dan proliferasi sel epitel. Pelepasan *growth factor* lokal dan sitokin juga menstimulasi proses ini. Stimulus awal untuk proliferasi dan migrasi sel-sel epitel termasuk EGF, IL-1 dan TNF- α , yang dilepaskan karena aktivasi trombosit dan/ atau makrofag. *Keratinocyte Growth Factors* (KGF) dan IL-6, yang dilepaskan oleh fibroblas, berperan dalam menarik keratinosit yang berdekatan untuk bermigrasi, proliferasi, dan berdiferensiasi menjadi epitel (Neck *et al.*, 2012).

Keratinocyte Growth Factors (KGF) berperan dalam stimulasi mitosis sel epitel. Secara umum, reepitelisasi melibatkan beberapa proses, yaitu migrasi keratinosit epitel dari tepi luka, proliferasi keratinosit yang digunakan untuk menambah *epithelial tongue* yang meningkat dan bermigrasi, diferensiasi neo-epitelium menjadi epitel yang berlapis, pengembalian zona membran basal yang utuh yang menghubungkan epitel dengan dermis di bawahnya, dan repopulasi sel-sel khusus yang mengatur fungsi sensoris (sel Merkel), pigmentasi (melanosit), dan fungsi imun (sel Langerhans). Stimulator reepitelisasi ini belum diketahui secara lengkap. Faktor-faktor yang diduga berperan adalah EGF, TGF β , PDGF dan IGF λ (Saragih, 2013).

Migrasi keratinosit epitel merupakan fase yang krusial dalam proses reepitelisasi pada penyembuhan luka. Keratinosit teraktivasi oleh adanya reaksi inflamasi tahap awal, dimana terjadi perekrutan sitokin-sitokin proinflamasi dan faktor pertumbuhan yang kemudian menginisiasi pengaktifan sel-sel keratinosit di membran basal. Keratinosit kemudian mengalami perubahan fenotip parsial yang mengakibatkan bentuknya menjadi lebih datar dan motil, serta terputusnya sebagian besar desmosom interseluler. Ketika telah terjadi pemutusan ikatan hemidesmosom antara membran basal dan epitel tidak lagi melekat satu sama lain sehingga memungkinkan untuk terjadinya migrasi ke arah lateral dari sel-sel epitel. Migrasi sel terjadi secara aktif yang difasilitasi oleh adanya penonjolan sitoplasma keratinosit yang disebut filidopia dan lamellipodia (Esfahani *et al.*, 2012).

Satu sampai dua hari setelah luka, sel-sel epitel pada tepi luka mulai berproliferasi dibelakang sel-sel yang sedang bermigrasi aktif. Berbeda dengan tahap migrasi keratinosit epitel yang berlangsung secara migrasi aktif, pada tahap ini tergolong bersifat translokasi pasif dari sel-sel marginal yang telah tersentuk sebelumnya pada tahap migrasi epitel. Stimulus proses migrasi dan proliferasi sel-sel epitel belum dapat ditentukan, namun terdapat beberapa kemungkinan. Ketiadaannya sel-sel epitel disekitar tepi luka kemungkinan merupakan sinyal untuk terjadinya proses migrasi dan proliferasi sel-sel epitel. Pelepasan lokal dari faktor pertumbuhan dan peningkatan ekspresi dari reseptor faktor pertumbuhan mungkin juga menstimulasi proses tersebut (Neck *et al.*, 2012).

Setelah berlangsungnya proses reepitelisasi, protein membran basal kembali muncul dalam pola yang sangat teratur mulai dari tepi luka bagian dalam membentuk seperti pola resleting. Sel-sel epitel kemudian kembali ke fenotif

normalnya, kemudian kembali membuat ikatan yang kuat antara membran basal dan dermis yang berada dibawahnya (Esfahani *et al.*, 2012).

d. Retraksi Luka

Luka berkontraksi 7 hari setelah luka, dimediasi oleh myofibroblas. Interaksi antara *actin* dan myosin menarik tubuh sel berdekatan bersama dengan menurunnya area jaringan yang membutuhkan penyembuhan. Kontraksi terjadi 0,75 mm/hari menyebabkan pemendekan jaringan parut. Hal ini dipengaruhi oleh berbagai faktor termasuk bentuk luka, dengan luka garis lurus kontraksinya cepat dan luka bentuk lingkaran kontraksinya lambat. Gangguan pada fase penyembuhan ini menyebabkan kelainan bentuk (Esfahani *et al.*, 2012).

2.2.3 Remodelling jaringan

Fase remodeling jaringan adalah tahap akhir penyembuhan luka. Dimulai satu minggu setelah cedera dan berlangsung lebih dari satu tahun atau lebih. Fitur utama dari tahap ini adalah pengendapan kolagen dalam jaringan yang terorganisir. Selama fase ini, semua peristiwa jangka pendek yang diaktifkan setelah cedera dihentikan: makrofag, sel endotel, fibroblas, dan myofibroblasts mengalami apoptosis atau keluar dari luka. Sel tersebut meninggalkan massa yang terdiri sebagian besar dari kolagen dan protein matriks lainnya. Tanpa peningkatan kandungan kolagen, sebagian besar matriks *acellular* ini selanjutnya di reorganisasi, serat kolagen tipe III yang mengandung matriks sementara, menjadi struktur yang terdiri dari kolagen tipe I. Proses ini bergantung pada sintesis kolagen, hasil interaksi antara matriks metaloproteinase dan inhibitor jaringan metaloproteinase. Selama fase ini, luka terus meningkat pada daya rentangnya. Namun demikian, luka tidak pernah kembali kekuatan aslinya. Pada kekuatan maksimal, menyembuhkan luka adalah 80% dari kekuatan kulit normal (Neck *et al.*, 2012).

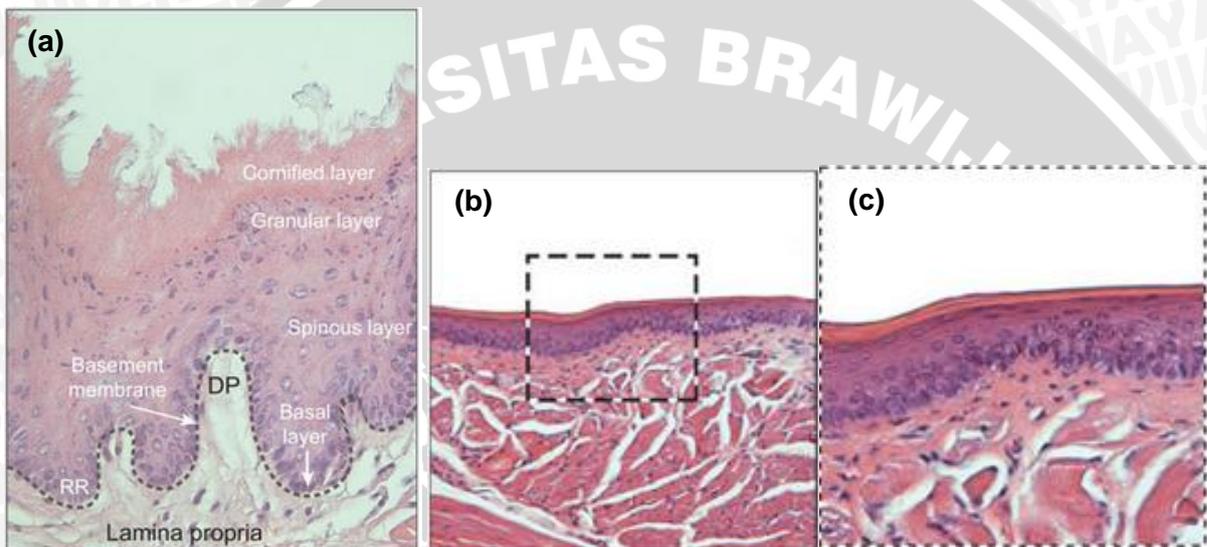
2.3 Jaringan Epitel Rongga Mulut Manusia

Jaringan epitelium terdiri dari lapisan-lapisan sel yang tersusun dengan rapat. Pada epitelium yang banyak, sel-sel tersebut dipatri menjadi satu oleh *tight junction* (penambungan ketat) (Reece *et al.*, 2014). Epitel mukosa mulut berupa squamous stratified yang berfungsi sebagai *barrier*, melindungi tubuh dari dari agen eksternal, patogen, dan kehilangan cairan tubuh (Pastar, 2014).

Komponen seluler utama sel epitel adalah keratinosit, berfungsi mempertahankan *barrier* dan merestorasi setelah cedera melalui proses epitelisasi. Pada lapisan basal, keratinosit berproliferasi dan ditandai dengan adanya K5 dan K14. Sel bergerak menuju ke permukaan melintasi lapisan spinosum, granular dan stratified. Saat berjalan naik, sel akan mengalami diferensiasi dan ditandai dengan peralihan dari sintesis K5 dan K14 pada lapisan basal menjadi K1 dan K10 pada lapisan suprabasal. Sel basal melekat pada *basement membran* melalui hemidesmosom dan adesi fokal. Sel suprabasal melekat pada sel berdekatan melalui desmosom (Pastar, 2014).

Sel epitel mukosa mulut tersusun dari 4 lapisan yaitu lapisan basal, lapisan spinosum, lapisan granulosum, dan lapisan stratified (Pastar, 2014). Stratum basal mengandung lapisan keratinosit basal (sel epitel basal). Secara morfologi, sel basal bernukleus berbentuk bulat, basofilik dan besar; sitoplasma bentuk kuboid dan basofilik. Stratum spinosum berupa sel spinous berbentuk ovoid/ *stellate*, lebih besar dibandingkan dengan sel basal dan rasio sitoplasma-nukleusnya menurun secara progresif. Stratum granulosum mengandung granula sitoplasma basofilik. Lapisan ini kurang pada epitelium *nonkeratinized* dan *parakeratinized*. Stratum stratified secara morfologi berupa sel epitel gepeng, *nonproliferative*, selnya anukleus dan mengandung nukleus *pyknotic* (Hand and Frank, 2014).

Stratum superfisial rongga mulut dibagi menjadi 3 tipe. Epitel squamous *nonkeratinized* merupakan area paling luas mukosa mulut, termasuk mukosa bukal dan labial, mukosa vestibular dan alveolar, palatum durum, tonsil, dasar mulut, permukaan ventral dan lateral lidah. Epitel squamous *parakeratinised*, lokasinya pada papila filiformis, *vermilion border* bibir, dorsal lidah. Epitel squamous *ortokeratinised* mengandung sel *dehydrated* gepeng yang kurang nukleus. Lokasinya pada permukaan *attached mucosal* (Hand and Frank, 2014).



Gambar 2.8. Gambaran histologi lapisan epitel mukosa oral pada tikus dengan pewarnaan *Haemotoxilin Eosin* (a) Struktur lapisan epitel pada mukosa bukal dengan perbesaran 400x (b) Lapisan epitel pada mukosa labial tikus dengan perbesaran 200x (c) Lapisan epitel pada mukosa labial tikus dengan perbesaran 400x (Jones and Klein, 2013)

2.4 Lidah buaya (*Aloe barbadensis miller*)



Gambar 2.9. Tumbuhan lidah buaya (*Aloe barbadensis miller*)

2.4.1 Taksonomi

Tumbuhan lidah buaya diketahui dan digunakan secara umum untuk kesehatan, kecantikan, pengobatan, dan bahan perawatan kulit. Nama *Aloe vera* berasal dari bahasa Arab “*Alloeh*” artinya “*shining bitter substance*,” dan “*vera*” dari bahasa Latin artinya “*true*”. 2000 tahun lalu, ahli ilmu pengetahuan menganggapnya sebagai *universal panacea*. Orang mesir menyebut *Aloe* “*the plant of immortality*”. Taksonomi menurut Itrat and Zarnigar (2013):

Kingdom : *Platae*

Subkingdom : *Viridiplantae*

Infrakingdom : *Streptophyta*

Ordo : *Asparagales*

Divisi : *Spermatophytina*

Subdivisi : *Angiospermae*

Class : *Monocotyledoneae*

Famili : *Liliaceae*

Genus : *Aloe L.*

Spesies : *barbadensis Mill.*

Sinonim : *Aloe, Aloe vera, Aloe barbadensis Miller, Aloe chinesis Bak., Aloe elongata Murray, Aloe indica Royle, A. Officinalis Forsk., A. Perfoliata L., A. Rubescens DC, A. Vera L. Var. Lit-toralis Konig ex Bak., A. Vera L. var. Chinensis Berger, A. Vulgaris Lam.* Berdasarkan *International Rules of Botanical Nomenclature (IRBN)*, *Aloe vera* adalah nama yang disahkan untuk spesies ini (Kumbhar *et al.*, 2015).

Nama Daerah : Lidah buaya (Melayu); Lidah buaya (Jawa)

2.4.2 Morfologi

Tanaman abadi dengan batang agak tebal dan pendek, tingginya 30-60 cm. Daunnya hijau keabuan, tidak bertangkai, berkelompok, berbentuk seperti pisau bedah, tegak dan menyebar, tepinya cekung, runcing bergerigi, panjangnya 30-60 cm, lebarnya 10 cm, dan tebalnya 1,8 cm. Tumbuhannya mencapai kematangan setelah 4 tahun dan memiliki daun dengan panjang rata-rata antara dua sampai tiga kaki dan lebar dasarnya dari tiga sampai lima inci. Tumbuhannya bisa bertahan hingga dua belas tahun, bisa menghasilkan rata-rata 12 hingga 13 daun. Setiap daun terdiri dari 3 lapisan:

1. Gel bening dibagian dalam yang mengandung 99% air dan sisanya terdiri dari glukomannan, asam amino, lipid, sterol dan vitamin-vitamin.
2. Lapisan tengah getah yang kuning pahit. Dan mengandung antraquinon dan glikosida.
3. Lapisan luar yang tebal yaitu 15-20 sel yang disebut kulit (buah) yang berfungsi sebagai pelindung dan sintesis karbohidrat dan protein. Didalam kulit (buah) kemungkinan untuk transportasi zat seperti air (*xylem*) dan zat tepung (*phloem*) (Itrat and Zarnigar, 2013; HS Grover *et al.*, 2015).

Tabel 2.1 Morfologi Lidah Buaya (*Aloe barbadensis miller*)

Bagian	Karakteristik
Batang	Tidak terlihat jelas
Bentuk daun	Lebar dibagian bawah, dengan pelepah bagian atas cembung
Lebar daun	6-13 cm
Lapisan lilin pada daun	Tebal
Duri	Di bagian pinggir daun
Tinggi bunga (mm)	25-30 (tinggi tangkai bunga 60-100 cm)
Warna bunga	Kuning

(Furnawhanti, 2006)

2.4.3 Kandungan

Tanaman lidah buaya (*Aloe barbadensis miller*) terdiri dari 99,5 % air dan sisanya adalah bahan aktif termasuk *essential oils*, asam amino, enzim-enzim, mineral-mineral, dan glikoprotein (Naroor *et al.*, 2014). Berikut adalah komposisi kimia dalam daging dan eksudat daun lidah buaya (*Aloe barbadensis miller*):

Tabel 2.2 Komposisi Kimia Daging dan Eksudat Daun Lidah Buaya (*Aloe barbadensis miller*)

Anthraquinones/anthrones	<i>Aloe-emodin, aloetic-acid, anthranol, aloin A and B (barbaloin), isobarbaloin, emodin, ester of cinnamic acid</i>
Karbohidrat	<i>Pure mannan, acetylated mannan, acetylated glucomannan, glucogalactomannan, galactan, galactogalacturan, arabinogalactan, galactoglucoarabinomannan, pectic substance, xylan, cellulose</i>
Chromones	<i>8-C-glucosyl-(2'-O-cinnamoyl)-7-O-methylaloediol A, 8-C-glucosyl-(S)-aloesol, 8-C-glucosyl-7-O-methyl-(S)-aloesol, 8-C-glucosyl-7-O-methylaloediol, 8-C-glucosyl-noreugenin, isoaloeserin D, isorabaichromone, neoaloesin A</i>
Enzim-enzim	<i>Alkaline phosphatase, amylase, carboxypeptidase, catalase, cyclooxygenase, cyclooxygenase, lipase, oxidase, phosphoenolpyruvate carboxylase, superoxide dismutase</i>
Senyawa Inorganik	<i>Calcium, chlorine, chromium, copper, iron, magnesium, manganese, potassium, phosphorous, sodium, zinc</i>
Senyawa Organik and lipid	<i>Arachidonic acid, γ-linolenic acid, steroids (campesterol, cholesterol, β-sitosterol), triglycerides, triterpenoid, gibberillin, lignins, potassium sorbate, salicylic acid, uric acid</i>
Asam Amino essensial dan non-essensial	<i>Alanine, arginine, aspartic acid, glutamic acid, glycine, histidine, hydroxyproline, isoleucine, leucine, lysine, methionine, phenylalanine, proline, threonine, tyrosine, valine</i>
Protein	<i>Lectins, lectin-like substance</i>
Sakarida	<i>Mannose, glucose, L-rhamnose, aldopentose</i>
Vitamin-vitamin	<i>B1, B2, B6, C, β-carotene, choline, folic acid, α-tocopherol</i>

(Singh S *et al.*, 2010)

Selain kandungan diatas, lidah buaya (*Aloe barbadensis miller*) juga mengandung saponin, lignin, flavonoid yang terdapat pada gel daun lidah buaya (*Aloe barbadensis miller*). Polisakarida dalam lidah buaya (*Aloe barbadensis miller*) juga bervariasi, *acemannan* dan *glucomannan* adalah polisakarida yang paling dominan dalam daun lidah buaya (*Aloe barbadensis miller*) (Singh *et al.*, 2010; Naroor *et al.*, 2014).

Pada penelitian Fidayatika *dkk.* (2012) dan Puspitasari *dkk.* (2012) kandungan zat aktif pada lidah buaya yang dapat diambil menggunakan teknik maserasi yaitu *acemannan*, *glucomannan*, flavonoid, dan saponin yang berpengaruh terhadap penyembuhan luka.

2.4.4 Manfaat

2.4.4.1 Manfaat Umum

HS Grover *et al.* (2015) menjelaskan manfaat lidah buaya (*Aloe barbadensis miller*) adalah sebagai berikut:

a. Sifat penyembuhan

Glucomannan, polisakarida yang kaya mannose, dan giberelin sebagai hormon pertumbuhan, berinteraksi dengan reseptor faktor pertumbuhan dalam fibroblas, dengan cara menstimulasi aktivitasnya dan proliferasi, yang secara signifikan akan meningkatkan sintesis kolagen setelah pemberian lidah buaya secara topikal dan oral. Gel lidah buaya tidak hanya meningkatkan kandungan kolagen pada luka tetapi juga merubah komposisi kolagen (terlebih tipe III) dan meningkatkan derajat ikatan antar kolagen. Oleh karena itu, hal ini berhubungan dengan kontraksi luka dan meningkatkan kekuatan dari jaringan parut. Perawatan topikal dan oral memberikan efek peningkatan sintesis asam hyaluronik dan *dermatan sulfate* pada jaringan granulasi saat penyembuhan luka. Dijelaskan bahwa lidah buaya salah satunya efektif untuk luka bakar, penyembuhan luka, stomatitis aftosa.

b. Sifat antiinflamasi

Lidah buaya menghambat jalan siklooksigenase dan mengurangi produksi prostaglandin E2 dari asam arakidonat. Akhir-akhir ini, ditemukan senyawa antiinflamasi yaitu *C-glucosyl cromone* dalam ekstrak gel.

c. Efek dalam sistem imun

Alprogen menghambat masuknya kalsium kedalam sel mast, dengan cara menghambat antibodi yang dimediasi antigen saat pelepasan histamin dan leukotrin dari sel mast. Penelitian pada tikus menunjukkan bahwa *acemannan* menstimulasi sintesis dan pelepasan *Interleukin-1* (IL-1) dan faktor nekrosis tumor dari makrofag pada tikus, yang akan memulai menyerang imun yang hasilnya adalah nekrosis dan regresi dari sel kanker.

Beberapa senyawa dengan berat molekul rendah juga mampu menghambat pelepasan radikal bebas reaktif oksigen dari neutrofil manusia yang diaktivasi.

d. Aktivitas antitumor dan antiviral

Sifat ini bisa disebabkan oleh efek langsung maupun tidak langsung. Efek tidak langsung disebabkan oleh stimulasi sistem imun dan efek langsung disebabkan oleh antraquinon. Aloe emodin dalam infeksi HSV tipe 1 dan 2 dan ditemukan bahwa aloe emodin menginaktif semua virus, termasuk virus varicella zoster, virus influenza, dan virus pseudorabies. Serta, antraquinon juga dibuktikan memiliki efek antivirus. Selain itu, fraksi polisakarida juga telah dibuktikan memiliki efek antitumor.

e. Efek *anti-aging* dan pelembab

Mukopolisakarida membantu dalam mengikat kelembaban ke dalam kulit. lidah buaya menstimulasi fibroblas dalam memproduksi kolagen dan serat fibrin yang membuat kulit menjadi lebih elastik dan kerutan berkurang. Dan juga memiliki efek kohesif pada sel-sel epitel superfisial yang mengelupas dengan

tetap melekatkannya sehingga kulit menjadi lembut. Asam amino juga melembutkan sel-sel kulit yang keras dan zink berperan dalam mengecilkan pori-pori sehingga kulit menjadi kencang. Lidah buaya juga memiliki efek sebagai pelembab dengan cara meningkatkan integritas kulit, menurunkan kerutan dan menurunkan eritema serta aloe vera juga memiliki efek anti jerawat.

f. Efek antiseptik

Lidah buaya mengandung 6 agen antiseptik yaitu lupeol, asam salisilik, urea nitrogen, asam sinamonik, fenol, dan sulfur. Mereka memiliki fungsi dalam menghambat fungi, bakteri dan virus. Lidah buaya digunakan secara klinis didukung sebagian besar oleh data anekdot.

2.4.4.1 Manfaat Dalam Kedokteran Gigi

Menurut HS Grover *et al.* (2015) manfaatnya adalah sebagai berikut:

a. Lidah buaya (*Aloe barbadensis miller*) pada karies gigi

Aktivitas bakterisidal yang kuat dalam lidah buaya mampu melawan bakteri kariogenik. Aktivitasnya karena senyawa aktif termasuk antraquinon, aloin, aloe emodin, asam aloetik, antrasin, aloe mannan, *aloeride*, antranol, asam krisofan, resistanol, dan saponin. Aloin dan aloe emodin memiliki aktivitas antibakteri dan antivirus yang kuat. Aloin dan aloe emodin mempunyai struktur polifenolik, yang bisa menghambat sintesis protein sel bakteri. Hal ini menjelaskan aktivitas antimikroba dan antiinflamatori dari gel lidah buaya. *Acemannan* meningkatkan formasi dentin dari stimulasi proliferasi sel *primary human dental pulp*, diferensiasi, formasi matrik ekstraseluler, dan mineralisasi. Telah dibuktikan dalam penelitian *in vitro*, bahwa lidah buaya menghambat pertumbuhan berbagai mikroorganisme oral.

b. Lidah buaya (*Aloe barbadensis miller*) pada periodontitis

Lidah buaya merupakan produk alami yang dikandung dalam pasta gigi herbal untuk kontrol plak dan gingivitis. Efek klinis lidah buaya menunjukkan penurunan yang signifikan pada gingivitis dan akumulasi plak setelah penggunaan obat kumur yang mengandung lidah buaya. Mikrosirkulasi luka ditingkatkan oleh lidah buaya, dengan peningkatan oksigenasi. Lidah buaya memblokir aksi *catecholamine* dan meningkatkan epitelisasi. Lidah buaya juga meningkatkan ikatan antar kolagen. Meningkatkan kolagen tipe III, tingkat asam hyaluronik dan *dermatan sulfate* merupakan unsur pokok yang sangat tinggi dalam lidah buaya untuk perawatan luka. *Acemannan* berperan sebagai stimulator makrofag. *Carboksipeptidase* dalam lidah buaya menginaktivasi bradikinin hingga 67 % sehingga menurunkan nyeri. Lidah buaya mengandung *magnesium salicylate*, *lactate decarboxylase*, yang diketahui dapat menghambat histidine, dengan cara mencegah formasi histamin dari histidin pada sel mast. Penurunan indeks gingiva karena adanya sterol sebagai antiinflamasi dan lupeol sebagai analgesik antiseptik. Telah dibuktikan lidah buaya digunakan dalam berbagai konsentrasi efektif dalam menurunkan durasi penyembuhan luka. Lidah buaya penetrasi dan dilatasi kapiler ke lokasi luka, yang akan meningkatkan penyembuhan.

c. Lidah buaya (*Aloe barbadensis miller*) pada lichen planus

Acemannan, fraksi karbohidrat mayor pada gel yang berhubungan dengan penyembuhan luka, mengatur fungsi imun terutama aktivasi MMP (*Matrix Metalloproteinase*) dan produksi sitokin. Gel juga mengandung *bradykininase*, agen antiinflamasi, *magnesium lactate*, yang membantu mencegah gatal dan asam salisilik dan senyawa antiprostaglandin lain yang mengurangi inflamasi. Lidah buaya lebih efektif dalam menegemen OLP dibanding plasebo (HS Grover *et al.*, 2015).

- d. Lidah buaya pada (*Aloe barbadensis miller*) Oral Submucous Fibrosis (OSMF)

Lidah buaya mengurangi sensasi terbakar dan meningkatkan pembukaan mulut sehingga memperbaiki komplikasi pasien. Lidah buaya penetrasi dan dilatasi kapiler ke dalam lokasi luka, yang akan meningkatkan penyembuhan. Dalam penelitian menunjukkan bahwa kelompok lidah buaya menunjukkan respon perawatan yang lebih baik dibandingkan dengan kelompok antioksidan.

- e. Lidah buaya (*Aloe barbadensis miller*) pada endodontik

Menghilangkan mikroorganisme dan mencegah reinfeksi dalam kanal pulpa merupakan peran terapi ruang pulpa. Lidah buaya direkomendasikan untuk di aplikasikan ke dalam ruang pulpa sebagai *sedative dressing* dan sebagai pelumas *file*. Itu karena unsur pokok zat kimia aloin dan barbaloin.

- f. Lidah dalam (*Aloe barbadensis miller*) penyembuhan pasca ekstraksi gigi

Lokasi pencabutan sembuh dengan baik dan formasi soket yang kering akan dicegah dengan adanya aplikasi lidah buaya pada lokasi pencabutan. Lidah buaya mengandung glukomannan dan giberelin yang berfungsi menstimulasi fibroblas untuk mempercepat proliferasi pada area luka dan berhubungan dengan penyembuhan luka dengan proliferasi sel epitel serta mencegah infeksi yang mungkin menghambat penyembuhan luka.

- g. Lidah buaya (*Aloe barbadensis miller*) pada ulser aptosa

Lidah buaya menghambat inflamasi akut dan menstimulasi pertumbuhan fibroblas untuk meningkatkan penyembuhan luka. Lesi mulut akut diperbaiki dengan aplikasi langsung gel pada ulser. Lidah buaya mengaktivasi produksi kolagen oleh mannose-6-PO₄ yang mengikat reseptor fibroblas. *Acemannan* juga berhubungan dengan sintesis kolagen, menyembuhkan ulser dan mengurangi nyeri yang menyertai.

2.4.5 Peran dalam Penyembuhan luka

Menurut Kumbhar *et al.* (2015) dijelaskan bahwa lidah buaya berperan penting dalam penyembuhan luka. Ketika lidah buaya dikombinasikan dengan antimikroba lain, penyembuhan luka akan lebih cepat dibanding dengan antimikroba sendiri, mengarah ke kapabilitas kelembaban. Glukomannan, merupakan polisakarida yang kaya manosse dan giberelin yang berinteraksi dengan reseptor faktor pertumbuhan pada fibroblas, sehingga merangsang aktivitas dan proliferasi yang membentuk peningkatan sintesis kolagen setelah pemberian lidah buaya topikal dan oral. Hal ini menyebabkan percepatan kontraksi luka yang mengarah ke peningkatan *breaking strength* dari yang dihasilkan jaringan parut.

Lidah buaya (*Aloe barbadensis miller*) berperan dalam penyembuhan ulserasi. Hal tersebut karena jumlah glikoprotein dalam gel lidah buaya dilaporkan mempunyai efek antiulser dan meningkatkan proliferasi sel dermis normal manusia. Lidah buaya juga berperan dalam pertumbuhan sel epitel dan organisasi fibro-vaskular dan stimulasi jaringan kolagen. *Acemannan* mengurangi nyeri dan ulser, konsentrasi berbeda lidah buaya memendekkan waktu penyembuhan. Polisakarida menstimulasi replikasi fibroblas, fibroblas produksi kolagen dan serat fibrin (Kumbhar *et al.*, 2015).

Lidah buaya berefek stimulasi reepitelialisasi. Efek ini mungkin dikarenakan kandungan fraksi glikoprotein G1G1M1DI2 yang menstimulasi proliferasi keratinosit. Fraksi glikoprotein G1G1M1DI2 meningkatkan multiplikasi keratinosit, migrasi, faktor-faktor yang bersangkutan, dan pembentukan epitel, yang berlanjut ke penyembuhan luka (Voigt, 2006).

Diketahui pula bahwa fraksi G1G1M1DI2 meningkatkan sintesis DNA, begitu juga ekspresi reseptor *Epithelial Growth Factor* (EGF). Reseptor EGF yang berikatan dengan ligan akan mentransmisikan sinyal proliferasi dari

G1G1M1DI2. Adapun kemungkinan lain bahwa G1G1M1DI2 dapat mengaktifkan metabolisme umum dan meningkatkan aktivitas metabolik yang juga akan meningkatkan ekspresi reseptor EGF. Efek ini dapat mempercepat reepitelialisasi dengan meningkatnya multiplikasi serta migrasi keratinosit, dan meningkatkan kecepatan penutupan epitel pada jaringan luka (Park and Lee, 2006).

Acemannan dapat meningkatkan aktivitas makrofag dalam pelepasan sitokin dan faktor pertumbuhan yang menstimulasi proses reepitelisasi. Pelepasan sitokin yang meningkat adalah *Interleukin-1* (IL-1), *Interleukin-6* (IL-6) dan *Tumor Necrotizing Factor alpha* (TNF- α), dimana sitokin tersebut berperan dalam proliferasi dan migrasi sel-sel epitel. *Acemannan* juga mempengaruhi fibroblas dan menstimulasi ekspresi *Keratinocyte Growth Factors* (KGF). *Keratinocyte Growth Factors* (KGF) berperan dalam menarik keratinosit yang berdekatan untuk bermigrasi, proliferasi, dan berdiferensiasi menjadi epitel. Sehingga dapat disimpulkan *acemannan* dapat meningkatkan proses reepitelisasi dalam penyembuhan luka (Saeed *et al.*, 2007; Hamman, 2008; Jettanacheawchanki *et al.*, 2009; Neck *et al.*, 2012).

Kandungan saponin memiliki efek untuk meningkatkan aktivitas makrofag menuju daerah luka. Saponin mampu menstimulasi sintesis fibroblas oleh fibronectin dan fungsi saponin berkaitan erat dengan aktivasi TGF- β . Saponin sendiri merupakan aktivator poten makrofag sehingga dapat meningkatkan kelangsungan hidup makrofag pada daerah luka (Saeed *et al.*, 2007).

Kandungan flavonoid dalam lidah buaya berperan sebagai imunostimulan yang meningkatkan aktivitas metabolisme di dalam sel makrofag. Peningkatan metabolisme di dalam sel tersebut mampu meningkatkan enzim-enzim beserta bahan lain yang berperan dalam fagositosis sehingga meningkatkan kemampuan fagositosis (Saeed *et al.*, 2007).

Vitamin A dalam lidah buaya mampu merangsang terbentuknya kolagen sehingga memacu terjadinya epitelisasi. Vitamin A juga mampu mendukung diferensiasi sel epitel. Kerja vitamin A yaitu mempengaruhi ekspresi gen sehingga terjadi perubahan ekspresi glikoprotein serta meningkatkan glikolisis merupakan proses yang berlangsung di dalam sitoplasma sel, dimana gugus karbohidrat berikatan ke gugus protein. Glikoprotein sel epitel permukaan yang berkaitan dengan pembentukan membran sel. Disamping itu lidah buaya mengandung anti tromboxane A_2 , vitamin A dan vitamin E berperan mempercepat proses penyembuhan luka dengan peningkatan aliran darah pada sel yang cedera sehingga mempercepat normalisasi sel-sel epitel yang rusak, mencegah kerusakan sel kulit yang akan meningkatkan perangsangan epitelisasi (Goodman *et al.*, 2011).

Lidah buaya mengandung enzim serta asam amino yang membantu reepitelisasi. Kandungan enzim-enzim yang terdapat dalam lidah buaya dapat membantu menghilangkan sel-sel yang telah mati di permukaan epitel yang rusak akibat luka. Asam amino yang terkandung di dalam lidah juga membantu regenerasi sel yang sangat cepat (Furnawanthi, 2006).

2.5 Bekicot (*Achatina fulica*)

Bekicot (*Achatina fulica*) adalah salah satu hama daratan yang paling merusak di dunia. *Global Invasive Species database* telah memasukkan bekicot diantara “100 World's Worst” invader. Merupakan *non host* spesifik dan dapat mengkonsumsi setidaknya 500 jenis tanaman. Bekicot adalah hewan asli dari Afrika Timur pesisir (Kenya dan Tanzania), tapi sekarang meluas di semua benua kecuali Antartika. Bekicot sangat adaptif untuk berbagai kondisi lingkungan dan mampu memodifikasi siklus hidup untuk beradaptasi kondisi setempat. Bekicot merupakan ancaman bagi keberlanjutan sistem tanaman dan

ekosistem asli, memiliki dampak negatif pada fauna asli, dan bertindak sebagai vektor penyakit manusia (Thiengo *et al.*, 2007; USDA-APHIS, 2011).



Gambar 2.10. bekicot (*Achatina fulica*)

2.5.1 Taksonomi

Taksonomi bekicot menurut USDA-APHIS (2011), sebagai berikut:

Kingdom	: <i>Anamalia</i>
Subkingdom	: <i>Bilateria</i>
Infrakingdom	: <i>Protostomia</i>
Superfilum	: <i>Lophozoa</i>
Filum	: <i>Mollusca</i>
Kelas	: <i>Gastropoda Cuvier</i>
Ordo	: <i>Stylommatophora</i>
Subordo	: <i>Sigmurethra</i>
Infraordo	: <i>Holopodopes</i>
Famili	: <i>Achatinidae</i>
Genus	: <i>Achatina</i>
Spesies	: <i>Achatina fulica</i>
Sinonim	: <i>Lissachatina fulica</i> (Bowdich)
Nama Lokal	: Bekicot

Inggris : *Land snail*

2.5.2 Morfologi

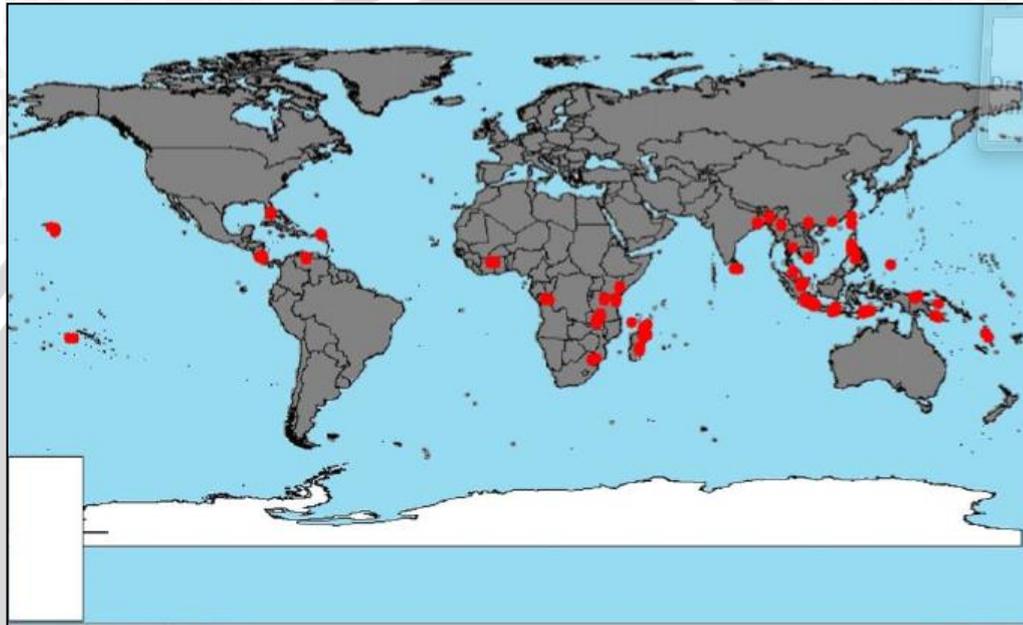
Bekicot dewasa terdiri dari 7-10 uliran, dengan puncak yang tajam berbentuk kerucut dan menyempit. Bekicot panjangnya bisa mencapai 20 cm dan diameternya sampai 12 cm. Cangkangnya secara umum berwarna coklat kemerahan dengan garis vertikal berwarna kekuning-kuningan tetapi warnanya bervariasi dengan kondisi lingkungan dan makanan yang dikonsumsi. Umumnya berwarna kopi. Berat rata-ratanya ± 32 gram. Rentang hidup normal adalah 3-5 tahun, beberapa hidup selama 9 tahun. Bekicot mencapai kematangan seksual kurang dari satu tahun (GISD, 2010; EOL, 2015).

Bekicot adalah hewan hermafrodit simultan, yang berarti setiap individu mampu memproduksi baik sperma dan ovum. Dapat bertelur dalam 8-20 hari, sarangnya berada di dalam tanah atau di antara daun dan batu di permukaan tanah. Bekicot bertelur hingga 100 telur dalam satu tahun dan sampai 500 di tahun kedua mereka, kesuburan akan menurun setelah tahun kedua, namun bekicot dapat hidup sampai lima tahun dengan total telur hingga 1.000. Dalam kondisi lembab tropis, telur dapat menetas setelah 11 hari. Ukuran dewasa tercapai pada sekitar 6 bulan; setelah itu pertumbuhan melambat, tapi tidak pernah berhenti (GISD, 2010; EOL, 2015).

2.5.3 Distribusi

Pengenalan bekicot pada awal 1800-an, menyebar ke Etiopia, Somalia, Mozambik dan Madagaskar. Kejadian pertama di luar Afrika berada di *West Bengal* (India) melalui Mauritius pada tahun 1847. Di wilayah Asia Pasifik, bekicot dicatat dari Bangladesh, Cina, Fiji, India, Indonesia, Jepang, Kiribati, Malaysia, Selandia Baru, Palau, Papua Nugini, Filipina, Samoa, Kepulauan Solomon, Sri Lanka, Vanuatu dan Vietnam dan jangkauan masih terus berkembang (USDA-APHIS, 2007; EOL, 2015)

Bekicot diperkenalkan dari Afrika oleh manusia dan sering ditemukan di Asia (India, China, Japan, Filipina), Siam, Malaya, Pasifik, Madagaskar, Indonesia (Sumatra, Jawa, Sunda, Celebes, Borneo), Australia, *Carribbean Basin*, US dan Amerika Selatan (Colombia, Venezuela, Ecuador, Brazil, Argentina) (USDA-APHIS, 2011; EOL, 2015).



Gambar 2.11. distribusi bekicot (*Achatina fulica*) Sanders et al (2014)

2.5.4 Habitat

Capinera (2011) menyatakan bahwa bekicot itu aktif pada temperatur 48-90° F (9-32° C), tetapi bisa bertahan pada temperatur dibawahnya dan lebih tinggi dari temperatur tersebut, biasanya bersembunyi di dalam tanah. Menurut USDA-APHIS (2007) bekicot habitatnya dengan curah hujan subtropis, temperatur minimum 34° C, terdapat kalsium dan tanah dengan pH 7.0-8.0. Berdasarkan distribusinya, bisa bertahan hingga garis lintang 40 derajat. Menurut USDA-APHIS (2011) bekicot mampu bertahan dengan berbagai macam lingkungan. Mereka terdapat pada area yang kaya akan kalsium, tumbuh subur

pada lingkungan batu kapur, tanah bahan semen, dan tempat dengan beton dan semen.

EOL (2015) menjelaskan bahwa bekicot mendiami tempat dengan ketinggian yang rendah, yaitu tanah dataran rendah dan daerah bukit dengan ketinggian hingga 1000 m, paling banyak dengan perumahan manusia. Tidak ditemukan pada kondisi daerah yang liar, dan tidak pada hutan hujan tropis atau pada pegunungan yang tinggi.

2.5.5 Kandungan

Lendir bekicot mengandung glikosaminoglikan (GAG), merupakan kompleks polisakarida tinggi gugus sulfat yang tersusun dari unit disakarida berulang yang mengandung heksosamin (*D-glucosamine* atau *D-galactosamine*) dan asam uronik (*D-glucuronic acid* atau *L-iduronic acid*) kecuali keratan sulfat (*D-glucosamine* dan *D-galactose*). Glikosaminoglikan terutama terletak didalam granula-granula pada jaringan tubuh bekicot dan didalam cangkang, dan disekresikan diatas permukaan sebagai bahan membran selaput lendir. Glikosaminoglikan, melalui ikatannya dan regulasi sejumlah besar ligan dan reseptor, merupakan mediator penting pada tahapan sel normal dan tumor, seperti proliferasi, diferensiasi, migrasi, dan adhesi (Berniyanti dan Suwarno, 2007).

Glikosaminoglikan seperti heparin, *heparan sulfate*, *chondroitin sulfate*, *dermatan sulfate* dan asam hyaluronik berperan dalam respon biologis. Bertindak sebagai penyeimbang kofaktor dan/atau koreseptor untuk faktor pertumbuhan, sitokin, dan kemokin; regulator aktivitas enzim; pemberian isyarat molekul dalam menanggapi kerusakan seluler, seperti penyembuhan luka, infeksi, dan tumorigenesis; dan target bakteri, virus, dan faktor virulensi parasit untuk berikatan, invasi, dan sistem imun (Berniyanti dan Suwarno, 2007).

Komposisi pada lendir yaitu unit protein sebesar 20 %, bagian karbohidrat sebesar 80 %. Karbohidrat yang dapat ditemukan pada lendir termasuk *N-acetylgalactosamine*, *sialic acid*, *N-acetylglucosamine*, *mannose*, *L-fructose*, *xylose*, *galactose* dan *arabinose*. Bagian protein pada lendir mengandung paling banyak asam amino, termasuk *asparagines*, *threonine*, *serine*, *glycine*, *hydroxylysine*, *proline*, *phenylalanine*, *cysteine*, *alanine* dan *valine*. *Threonine* dan *serine* merupakan asam amino yang dominan di dalam lendir. *Heparan sulphate* merupakan glikoprotein yang paling sering ditemukan pada lendir bekicot, yang memiliki disakarida mayor pengulangan kesatuan dari $\rightarrow 4$ -2-acetyl,2-deoxy-alpha-D-glucofuranose(1 \rightarrow 4)-2-sulfo-alpha-1-idopyranosyluronicacid. *Heparan sulfate* merupakan senyawa utama lendir bekicot (Vieira *et al.*, 2004).

2.5.6 Manfaat

Lendir bekicot mengandung glikosaminoglikan yang memiliki sifat penyembuhan luka serta menghilangkan bekas luka keloid. Senyawanya bertindak sebagai aktivator biologis untuk mengeliminasi sel kulit yang rusak dan mati serta memperbarui dengan sel yang sehat. Dan juga untuk mengontrol bakteri (Kim *et al.*, 1996). Lendir bekicot melarutkan sel kulit kolagen yang rusak, memicu pembaruan kolagen, elastin dan produksi glikosaminoglikan dan proteoglikan dari dalam lapisan dalam kulit (Kim *et al.*, 1996).

Glikosaminoglikan dan proteoglikan berperan penting dalam proliferasi sel, migrasi dan adhesi. Proteoglikan dan glikosaminoglikan menjadi molekul prominen selama penyembuhan luka yang mempengaruhi antara sel - sel dan interaksi sel - matriks (Kim *et al.*, 1996).

Bekicot (*Achatina fulica*) menghasilkan glikoprotein yang memiliki efek biologis, seperti sifat antibakterial melawan mikroorganisme gram positif dan negatif serta terlibat dalam proses penyembuhan yang dinamis. Lendir berperan

dalam pencegahan kolonisasi oleh parasit, bakteri, dan jamur (Santana *et al.*, 2012). Berikut adalah manfaatnya secara umum:

a. Aktivitas Antibakteri

Lendir menghambat pertumbuhan bakteri, karena memiliki aktivitas pada permukaan yang mencegah bakteri menyerang sel penjamu. Demikian juga penelitian yang serupa menunjukkan bahwa lendir dapat mengikat mikroorganisme mencegah mereka meluas ke jaringan sekitarnya.

b. Mukoadhesi

Lendir berperan sebagai polimer memiliki banyak interaksi gaya seperti interaksi elektrostatik, gaya *van der Waals*, *hydrogen bonding*, dan sebagainya.

c. Aktivitas analgesik

Adikwu and Ndu (2006) menjelaskan bahwa senyawa baru yang didapatkan dari lendir bekicot yang berperan dalam menurunkan nyeri. Senyawanya disebut ACVI yang lebih efektif dan memiliki efek panjang ketika di kombinasi dengan morfin. Senyawanya tidak memiliki efek kecanduan dan atau efek samping seperti morfin.

d. *Tumor marker*

Ahli sains membuktikan bahwa lendir bisa diunakan sebagai tumor marker. Santana *et al.* (2012) menjelaskan bahwa *dimethylhydrazine* yang digunakan untuk menginduksi tumor pada tikus dilaporkan bahwa terjadi peningkatan abnormal pada ekpresi *sialomucins* (tipe lendir pada kanker kolon binatang menyusui). *Sialomucins* yang serupa ditemukan pada lesi prekanker dan pada mukosa kolon disekitar *adenocarcinoma*. Tidak ada *sialomucins* yang ditemukan di mukosa normal manusia. Hal ini menjelaskan bahwa ada perubahan ekspresi lendir pada tahap awal karsinogenesis kolon.

e. Sifat Penyembuhan Luka

Lendir bekicot dari spesies *Achatina fulica/ giant African snail*, *Archachatina marginata*, Famili Arionidae memiliki efek penyembuhan luka. Demikian juga, Adikwu *et al.* (2007) menunjukkan bahwa lendir pada gusi *Brachystegia eurychoma* menandakan efek penyembuhan luka. Hal itu juga dilaporkan pada gusi *Detarium microcarpium* menunjukkan adanya efek penyembuhan luka karena lendir (Adikwu *et al.*, 2007).

2.5.7 Peranan Lendir Bekicot terhadap Penyembuhan Luka

Lendir bekicot memiliki kandungan glikosaminoglikan yang dapat merangsang proses reepitelisasi yaitu dengan keberadaan *growth factors* dan faktor diferensiasi, stimulasi dan fasilitasi dari migrasi sel, berperan dalam berbagai aktivitas fisiologis, yaitu proliferasi sel, dan interaksi antar sel. Glikosaminoglikan dapat meningkatkan proliferasi epitel sesuai dengan penelitian yang dilakukan Zakine *et al.* (2011) menunjukkan peningkatan reepitelisasi bersama dengan peningkatan jumlah lapisan keratinosit. Peningkatan keratinosit tersebut dipengaruhi stimulasi ekspresi KGF yang berperan dalam menarik keratinosit yang berdekatan untuk bermigrasi, proliferasi, dan berdiferensiasi menjadi epitel (Neck *et al.*, 2012). Selain itu, glikosaminoglikan juga dapat merangsang pengeluaran EGF yang berperan dalam proliferasi epitel. Glikosaminoglikan juga menunjukkan keberhasilan penyembuhan ulser pada kebanyakan kasus (Youmie *et al.*, 2008).

2.6 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Tikus Laboratorium adaah tikus *Rattus* spesies *norvegicus* yang dibesarkan dan disimpan untuk penelitian ilmiah. Tikus laboratorium bertugas sebagai hewan coba yang penting untuk penelitian di bidang kesehatan psikologi, dan bidang lainnya (Alexandru, 2011).

Tikus wistar merupakan salah satu tikus strain yang sangat populer digunakan untuk penelitian laboratorium. Memiliki ciri-ciri, kepala lebar, telinga panjang, dan panjang ekor yang selalu kurang dari panjang tubuhnya. Tikus dewasa berusia 9 minggu, secara umum memiliki berat antara 200-400 gram, dan jantan secara signifikan lebih besar dibandingkan betina (Alexandru, 2011).

Tikus strain albino merupakan spesies *Rattus norvegicus* dikembangkan mulai tahun 1906 digunakan untuk penelitian kesehatan dan biologi (Alexandru, 2011). Tikus albino memiliki bulu putih dan mata merah muda (Hrapkiewicz and Medina, 2007). Klasifikasi dari tikus putih (Vinerean, 2016):

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



Gambar 2.12 Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) (Alexandru, 2011)

2.7 Sediaan Gel

Gel merupakan sediaan semipadat yang memiliki penyebaran molekul kecil atau besar pada cairan *aqueous*, berbentuk *jellylike* dengan adanya penambahan *gelling agent*. *Gelling agent* yang digunakan adalah makromolekul sintesis, seperti *carbomer 934*; derivat selulosa, seperti *carboxymethylcellulose/hydroxypropyl methylcellulose*; dan *natural gum*, seperti *tragacanth*. *Carbomer* merupakan polimer larut air dengan berat molekul tinggi, dimana asam akrilik berikatan silang dengan *allyl ethers* dari sukrosa dan/ *pentaerythritol*. Viskositasnya bergantung dari komposisi polimeriknya (Allen and Ansel, 2014).

Gel diklasifikasikan menjadi 2 tipe. *Single-phase gels* merupakan gel makromolekul yang berdistribusi secara merata diseluruh cairan dengan batas yang tidak jelas antara makromolekul dan cairan. *Two-phase gels*, jika fase penyebaran relatif besar dan membentuk struktur 3 dimensi diseluruh gel, seperti sistem yang memiliki partikel kecil *floccule* daripada molekul besar, dan struktur gel dalam sistem tidak selalu stabil. Gel akan membentuk *thixotrope* sehingga harus dikocok sebelum digunakan (Basha *et al.*, 2011; Allen and Ansel, 2014).

Gel dapat digunakan pada kulit, mata, hidung, vagina dan dubur. Gel juga bisa diberikan melalui topikal *oromucosal*. Keuntungan penggunaan *gelling agent* (Basha *et al.*, 2011; Allen and Ansel, 2014):

1. penyebarannya baik
2. larut dalam air
3. pelepasannya baik
4. Absorpsi lebih baik dibandingkan krim dan salep
5. Viskositasnya baik sehingga permeabilitas pada topikal kulit lebih cepat

2.8 Ekstrak

Ekstraksi merupakan pemisahan bagian aktif tumbuhan secara medis menggunakan pelarut tertentu melalui prosedur standar. Tujuan dari semua ekstraksi adalah untuk memisahkan metabolit tumbuhan yang mudah larut, menyisakan seluler tidak larut (residu). Berikut adalah beberapa metode ekstraksi yang paling umum digunakan (NN Azwanida, 2015):

1. Maserasi, *infusion*, perkolasi dan rebusan (dekok)

Maserasi merupakan teknik yang digunakan pada pembuatan anggur dan telah diadopsi yang secara luas digunakan dalam penelitian tanaman obat. Maserasi melibatkan perendaman bahan tumbuhan (kasar atau bubuk) pada wadah tertutup dengan pelarut dan didiamkan pada temperatur kamar. Proses tersebut untuk melunakkan dan memecah dinding sel tanaman untuk melepaskan *phytochemical* yang mudah larut. setelah itu, dilakukan penyaringan. Pada metode konvensional ini, panas dipindahkan melalui konveksi dan konduksi, dan pemilihan pelarut akan menentukan jenis senyawa yang diekstraksi dari sampel.

Infusion dan rebusan (dekok) menggunakan prinsip yang sama dengan maserasi; keduanya direndam dalam air dingin atau direbus. Dekok hanya cocok untuk mengekstraksi senyawa yang stabil dalam panas, bahan tanaman yang keras (akar dan kulit) dan biasanya menghasilkan senyawa minyak yang mudah larut lebih banyak dibandingkan dengan maserasi.

Perkolasi menggunakan alat yang disebut perkolator, metode ini memiliki prinsip dasar yang sama. Sampel bubuk kering dimasukkan dalam perkolator, tambahkan air mendidih dan dimaserasi selama 2 jam. Proses perkolasi biasanya selesai pada kecepatan sedang (6 tetes/menit) sampai ekstraksi sebelum penguapan untuk mendapatkan ekstrak terkonsentrasi.

Keuntungan dari metode ini adalah metodenya sederhana dan mudah. Perubahan temperatur dan pemilihan pelarut meningkatkan proses ekstraksi, mengurangi volume dibutuhkan untuk ekstraksi. Dalam sebuah penelitian, ekstraksi *Psidium guajava L.* menggunakan etanol menghasilkan hasil ekstraksi tertinggi berupa elkanoid, saponin, karbohidrat, tanin, dan flavonoid.

2. Soxhlet

Pada metode ini, sampel ditempatkan pada kantong berpori atau *thimble* yang terbuat dari kertas filter yang kuat atau selulosa, lalu ditempatkan pada alat *soxhlet*. Pelarut ekstraksi dimasukkan ke dalam labu dan dipanaskan. Keuntungan dari metode ini adalah kebutuhan pelarut lebih sedikit dibandingkan maserasi. Kerugiannya karena paparan berbahaya dan mudah terbakar dari pelarut organik cair, yang berpotensi emisi beracun selama ekstraksi. Prosedur membutuhkan biaya yang lebih dan tidak ramah lingkungan, berdampak pada masalah polusi. Sampel yang digunakan terbatas hanya sampel kering dan halus. Faktor seperti suhu, rasio sampel-pelarut, dan kecepatan agitasi perlu dipertimbangkan dalam metode ini.

3. Microwave Assited Extraction (MAE)

Menggunakan energi *microwave* untuk memfasilitasi pembagian analit dari matriks sampel ke dalam pelarut. Radiasi *microwave* berinteraksi bahan polar (misal pelarut dan sampel) menyebabkan pemanasan dekat permukaan pelarut dan sampel, panas akan ditransfer oleh konduksi. Sedangkan pada pelarut nonpolar, pemanasan yang rendah terjadi ketika energi yang ditransfer hanya oleh absorpsi dielektrik.

Keuntungannya, teknik ini mengurangi waktu ekstraksi dan volume pelarut dibandingkan metode konvensional (maserasi dan *soxhlet*). Kekurangannya harus menggunakan kondisi yang tepat untuk menghindari degradasi termal. Metode ini terbatas untuk senyawa fenol molekul kecil seperti

asam fenolik (*gallic acid* dan *ellagic acid*), *quacertin*, *isoflavin* dan *trans-resveratrol* karena molekul tersebut stabil pada kondisi panas *microwave*.

4. *Ultrasound-assisted extraction (UAE)* atau *sonication extraction*

Menggunakan ultrasonik antara 20 kHz sampai 2000 kHz. Efek mekanik dari ultrasonik meningkatkan kontak permukaan antara pelarut dan sampel serta permeabilitas dari dinding sel. Sifat fisika dan kimia ultrasonik merubah dan merusak dinding sel tumbuhan; memfasilitasi pelepasan senyawa dan meningkatkan transportasi pelarut ke dalam sel tumbuhan.

Keuntungannya, prosedur sederhana dan relatif murah, serta dapat digunakan pada ekstraksi *phytochemical* baik pada skala kecil maupun besar. Waktu ekstraksi singkat dan pelarut tidak banyak. Kerugiannya, menggunakan energi ultrasonik lebih dari 2000 kHz memiliki efek pada *phytochemical* aktif karena pembentukan radikal bebas.

2.9 *Triamcinolone acetonide 0,1 %*

Keuntungan dari steroid adalah karena sifat anti-immunologi dengan menekan fungsi sel T dan menurunkan sintesis *igG*. Dengan penekanan inflamasi tersebut, destruksi jaringan menurun dan pelepasan antigen juga minimal. Topikal kortikosteroid mengobati lesi simtomatik dari ringan sampai sedang (Vijayalaxmi *et al.*, 2016).

Kortikosteroid topikal merupakan obat yang paling umum digunakan pada patologi rongga mulut untuk mengobati lesi atropikerosif yang mengenai mukosa. Lesi tersebut sering berdarah dan sangat sakit; terkadang kronik atau memiliki kemungkinan tinggi muncul kembali dan mengganggu aktivitas penting seperti makan, minum, bicara atau berhubungan dengan orang lain (Krasteva *et al.*, 2010).

Triamcinolone acetonide adalah kortikosteroid potensi sedang sampai tinggi. *Triamcinolone acetonide* efektif untuk pengobatan dermatosa, asma dan *allergic rhinitis* dan digunakan dalam menurunkan tanda dan gejala berbagai kondisi inflamasi. *Triamcinolone acetonide dental paste* digunakan untuk terapi tambahan dan sementara meringankan gejala yang berhubungan dengan inflamasi oral dan penyakit gingiva (Hamishehkar *et al.*, 2015).

Triamcinolone acetonide 0,1 % dental paste adalah golongan kortikosteroid topikal yang memiliki efek antiinflamasi, antialergi dan analgesik sehingga dapat mempercepat penyembuhan ulser dan mengurangi keparahan lesi. Obat ini diindikasikan untuk pengobatan lesi inflamasi mulut dan lesi ulseratif (Scully, 2006).

Pemakaian kortikosteroid topikal jangka panjang atau potensi kuat menginduksi atrofi kulit, striae, telangiectasi, purpura, hipopigmentasi, akneiformis, dermatitis perioral, hipertrikosis, dan *moonface*. Pemakaian kortikosteroid topikal jangka panjang di wajah dapat menyebabkan hipersentifitas misalnya *topical corticosteroids-induced rosacea-like dermatitis* (TCIRD) atau *topical steroid-dependent face* (TSDF) (Johan, 2015).

Kortikosteroid topikal berpotensi kuat dan sangat kuat dapat diabsorpsi dan menimbulkan efek sistemik, di antaranya sindrom *Cushing*, supresi kelenjar *hypothalamic-pituitary-adrenal*, gangguan metabolik, misalnya hiperglikemi, gangguan ginjal/elektrolit, contohnya hipertensi, edema hipokalsemi. Pada umumnya efek samping tersebut bersifat reversibel, membaik setelah obat dihentikan, kecuali *atrophic striae* yang lebih sulit diatasi karena telah terjadi kerusakan sawar kulit (Johan, 2015).