

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Ulkus Traumatik

Ulkus traumatik merupakan lesi pada mukosa mulut yang disebabkan oleh trauma (Ariyawardana, 2014). Ulkus yang terbentuk di mukosa mulut merupakan gambaran lesi oral yang sangat umum dijumpai pada kebanyakan orang di berbagai usia maupun jenis kelamin. Prevalensi terjadinya ulkus 25% dari populasi di dunia (Douglas *et al.*, 2010). Salah satu penyebab ulkus yang paling sering yaitu trauma. Prevalensi ulkus traumatik cukup tinggi dibandingkan lesi-lesi mulut lainnya dengan prevalensi 7 % di Indonesia (Cebecci *et al.*, 2009; Regezi *et al.*, 2012; Ghom *et al.*, 2014).

##### 2.1.1 Etiologi

Klasifikasi ulkus traumatik berdasarkan etiologi:

##### 1. Trauma Mekanik

Trauma mekanik adalah penyebab paling umum. Disebabkan karena pemakaian gigi palsu, adanya jaringan lunak terjebak antara gigi, atau trauma fisiologis dimana pasien memiliki kebiasaan menggigit pipi atau bibir (*morsicatio buccalis* atau *labialis*). Dapat juga disebabkan karena trauma *iatrogenic* (Leao & Porter, 2007)



Gambar 2.1. Ulkus Traumatik Mekanik: Ulkus dengan batas *ireguler* (Ariyawardana, 2014).

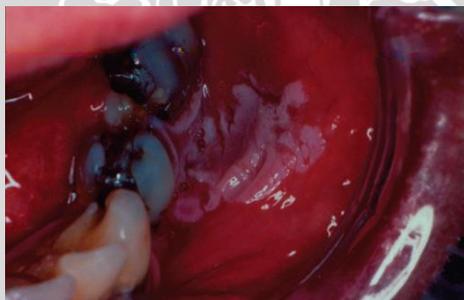
Terdapat juga contoh dari ulkus traumatik mekanik yaitu *Riga-Fede Disease*. *Riga-Fede Disease* sering terlihat di ujung atau permukaan ventral dari lidah (Eggink *et al.*, 2012). Umumnya berkaitan dengan gigi seri bawah yang disebabkan karena trauma berulang dari gerakan lidah (Akkaya *et al.*, 2009).



Gambar 2.2. *Riga Fede Disease* (Akkaya *et al.*, 2009).

## 2. Trauma Kimia

Beberapa orang cenderung menggunakan bahan kimia tertentu sebagai obat untuk masalah mulut mereka. Praktek Kesehatan juga bertanggung jawab dalam menerapkan bahan kimia tertentu di mulut untuk pengobatan. Beberapa bahan kimia jika digunakan secara kurang hati-hati dapat berpotensi berbahaya. Namun, trauma tersebut dapat dihindari dengan penggunaan rubber dam pada praktek dokter gigi (Cawson & Odell, 2008).



Gambar 2.3. Ulkus Traumatik Kimia : *Aspirin burn*, dengan *pseudomembranous necrotic white area* (Cohen *et al.*, 2010).

Menurut Cohen *et al* pada tahun 2010, selain aspirin terdapat juga bahan kimia lain yang dapat menyebabkan ulkus traumatik, diantaranya :

### a. Perak Nitrat

Umumnya digunakan untuk pengobatan *aphthous ulcers*. Dapat menghilangkan gejala secara singkat dengan membakar ujung saraf di lokasi

ulkus. Namun, perak nitrat sering menghancurkan jaringan dan mengakibatkan penyembuhan tertunda. Penggunaannya harus berhati-hati.



Gambar 2.4. UlkusTraumatik Kimia (Perak Nitrat) (Cohen et al., 2010).

b. Hidrogen peroksida

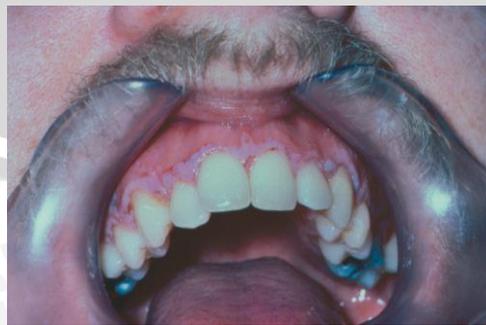
Sering digunakan sebagai obat kumur untuk pencegahan penyakit periodontal. Dengan konsentrasi  $\geq 3\%$ , hidrogen peroksida dapat mengakibatkan nekrosis pada epitel.

c. Sodium hipoklorit

Digunakan untuk pemutih gigi, umumnya digunakan sebagai irigasi saluran akar dan dapat menyebabkan ulkus yang parah jika berkontak langsung dengan jaringan lunak.

d. Pasta gigi dan obat kumur

Reaksi ini yang diakibatkan pasta gigi atau obat kumur tampak sangat mirip dengan reaksi disebabkan oleh bahan kimia lain seperti aspirin dan hidrogen peroksida.



Gambar 2.5. Ulkus Traumatik Kimia (Obat Kumur : Marginal gingival mengalami lesi difuse (Cohen et al., 2010).

### 3. Trauma Elektrik

Disebabkan oleh peralatan elektrik yang digigit dengan mulut. Lokasi paling sering pada mukosa bibir dan sudut mulut. Mulanya tidak sakit, area berwarna kekuningan dengan sedikit atau tanpa pendarahan dan terjadi edema. Pada hari ke empat terjadi nekrosis dan mulai pendarahan (Neville *et al.*, 2015).

### 4. Trauma Termal

Penyebab dari ulkus traumatik termal pada rongga mulut biasanya berasal dari makanan atau minuman yang panas. Lesi yang paling umum terjadi yaitu di daerah lengkung palatal dan bagian anterior lidah (Leao & Porter, 2007). Untuk mencegah infeksi sekunder diperlukan antibiotik profilaksis seperti penisilin (Neville *et al.*, 2015).

#### 2.1.2 Gambaran Klinis

Biasanya ulkus tunggal. Iritasi kronis dapat menyebabkan hiperplasia atau hiperkeratosis mukosa. Dapat terjadi pada semua dan tidak ada yang dominan antara laki-laki dan perempuan. Lokasi melibatkan semua regio mulut tapi sering lidah, mucobuccal fold, gingiva, dan palatum (Leao & Porter, 2007).

#### 2.1.3 Diagnosa Banding

##### 1. *Squamous Cell Carcinoma* (SCC)

Keganasan epitel yang terjadi pada organ yang biasanya ditutupi dengan epitel skuamosa diantaranya kulit, bibir, mulut, kerongkongan, prostat, paru-paru, vagina, dan serviks (Marinkovich, 2007).

##### 2. *Recurrent Aphthous Ulcers*

Lesi yang paling umum di mukosa mulut. Muncul berulang, bentuk oval, memiliki dasar berwarna kuning dan dikelilingi oleh halo eritematosa. Banyak faktor yang masih terlibat dalam penyakit ini yaitu perubahan hormonal, defisiensi gizi, dan stress (Barrons, 2007).

### 3. Leukoplakia

Etiologi masih belum jelas tapi merokok telah dianggap sebagai salah satu faktor risiko utama. Minum minuman alkohol, infeksi human papillomavirus, *Candida sp.*, trauma, kekurangan vitamin dan radiasi ultraviolet merupakan faktor risiko dari penyakit ini (Barrons, 2007).

#### 2.1.4 Perawatan

Terapi ulkus traumatik adalah menghilangkan faktor penyebab dan mempercepat proses penyembuhan. Penghilang rasa sakit dengan tujuan proses penyembuhan berlangsung cepat adalah terapi yang diberikan. Ulkus traumatik diterapi dengan memakai obat seperti kortikosteroid topikal disertai dengan anestesi topikal untuk mengurangi rasa sakit dan mempercepat kesembuhan (Regezi *et al.*, 2012).

Kortikosteroid topikal merupakan golongan obat yang ampuh digunakan untuk menurunkan gejala inflamasi. Dibanding dengan pemakaian kortikosteroid *oral*, senyawa kortikosteroid topikal mengalami inaktivasi yang cepat dan efisien di hati, sehingga mempunyai efek sistemik minimal karena memiliki bioavailabilitas yang rendah. Pemakaian kortikosteroid topikal jangka panjang atau potensi kuat menginduksi atrofi kulit, *striae*, telangiectasi, purpura, hipopigmentasi, akneiformis, dermatitis perioral dan hipertrikosis (Rathi & Souza, 2012).

Contoh kortikosteroid topikal yang sering digunakan adalah *Triamcinolone acetonide 0,1 %*. *Triamcinolone acetonide 0,1 % dental paste* adalah golongan kortikosteroid topikal yang memiliki efek antiinflamasi, antialergi dan analgesik sehingga dapat mempercepat penyembuhan ulkus dan mengurangi keparahan lesi (Scully, 2006).

Kontra indikasi penggunaan *Triamcinolone acetonide 0,1 % dental paste* adalah pasien dengan riwayat hipersensitivitas terhadap kortikosteroid. Jika

pasien mengalami hipersensitivitas, maka penggunaan obat harus dihentikan. Efek samping penggunaan obat ini dapat menyebabkan kandidiasis oral (Scully, 2006).

## 2.2 Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka adalah respon organisme terhadap kerusakan jaringan dan usaha pengembalian kondisi homeostasis sehingga dicapai kestabilan fisiologis jaringan lalu pada kulit terjadi penyusunan kembali jaringan kulit ditandai dengan terbentuknya epitel fungsional yang menutupi luka (Regauer & Compton, 2007).

### 2.2.1 Fase Penyembuhan Luka

#### 1. Fase Hemostasis dan inflamasi

Fase ini dimulai sejak terjadinya luka sampai hari kelima. Setelah terjadinya luka, pembuluh darah yang putus mengalami konstriksi dan retraksi disertai reaksi hemostasis karena agregasi trombosit yang bersama jala fibrin membekukan darah. Komponen hemostasis ini akan melepaskan dan mengaktifkan yang berperan untuk terjadinya kemotaksis netrofil, makrofag, mast sel, sel endotelial dan fibroblas. Keadaan ini disebut fase inflamasi. Pada fase ini kemudian terjadi vasodilatasi dan akumulasi lekosit *Polymorphonuclear* (PMN). Agregat trombosit akan mengeluarkan mediator inflamasi *Transforming Growth Factor beta 1* (TGF  $\beta$ 1) yang juga dikeluarkan oleh makrofag. Adanya TGF  $\beta$ 1 akan mengaktifasi fibroblas untuk mensintesis kolagen (Perdanakusuma, 2007).

PMN berfungsi untuk memfagositosis bakteri. Bila tidak terjadi infeksi sel-sel PMN berumur pendek dan jumlahnya menurun dengan cepat setelah hari ketiga. Ketika neutrofil telah menyelesaikan tugas mereka, mereka akan apoptosis. Makrofag bermigrasi ke dalam luka dalam 48-86 jam dan mencapai puncak pada hari ke 3 setelah cedera dan menjadi jenis sel dominan. Di awal

tahap penyembuhan luka, makrofag memfagositosis sisa debris, bakteri, dan sel apoptosis, termasuk neutrofil (Guo & DiPietro, 2010). Makrofag mengeluarkan sitokin seperti *Tumor Necrosis Factor  $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), *interleukin-1* (IL-1), dan *interleukin-6* (IL-6), makrofag juga melepas faktor pertumbuhan seperti VEGF, FGF, PDGF, TGF- $\beta$ , dan EGF (Perdanakusuma, 2007).

Selanjutnya, limfosit muncul didalam luka setelah 72 jam dan mencapai puncak pada hari ke 7. Limfosit memiliki peran penting dalam regulasi penyembuhan luka, dengan cara memproduksi matriks ekstraseluler (Young & McNaught, 2011). Limfosit T memasuki area luka dan puncaknya selama akhir fase proliferasi/ awal fase remodeling (Guo & Dipietro, 2010).

Fase inflamasi penyembuhan luka akan bertahan selama dibutuhkan, memastikan bahwa semua bakteri yang berlebihan dan debris dari luka dibersihkan. Inflamasi berkepanjangan dapat terjadi karena kerusakan jaringan yang luas sehingga tertundanya proliferasi dan mengakibatkan pembentukan luka kronis (Young & McNaught, 2011).

## 2. Fase Proliferasi

Fase proliferasi dimulai pada hari ketiga setelah cedera dan berlangsung selama sekitar 4-12 hari (Brunicadi, 2010). Apabila tidak ada infeksi yang bermakna, fase inflamasi berlangsung pendek. Setelah luka berhasil dibersihkan dari jaringan mati, dimulailah fase proliferasi. Fase proliferasi ditandai dengan pembentukan jaringan granulasi pada luka. Proses kompleks ini gabungan dari angiogenesis, proliferasi fibroblas, epitelisasi dan retraksi luka yang terjadi sekaligus (Bailey & Smrkolk, 2009).

### a. Migrasi fibroblas

Setelah luka, fibroblas dirangsang oleh faktor pertumbuhan (TGF- $\beta$  dan PDGF), kemudian bermigrasi ke luka dan mencapai puncak pada hari ke 7,

kemudian akan memproduksi kolagen dan fibronektin. Menghasilkan warna merah muda, pembuluh darah, jaringan fibrosa yang menggantikan bekuan di lokasi luka disebut sebagai jaringan granulasi. Kolagen pertama kali dideteksi pada hari ke 3 setelah luka, meningkat sampai minggu ke 3. Kolagen sebagai kunci dalam memberikan kekuatan untuk jaringan (Young & McNaught, 2011).

b. Angiogenesis

Angiogenesis dipicu karena pelepasan TGF- $\beta$ , PDGF dan FGF. Sebagai hasil angiogenesis, pembuluh darah kapiler terbentuk pada seluruh luka yang berasal dari cabang pembuluh darah yang sehat (Young & McNaught, 2011).

c. Epitelisasi

Proses ini berlangsung bersamaan dengan proses penyembuhan jaringan untuk membentuk lapisan perlindungan luar. Proses ini dimulai sejak 1 hari terjadinya luka. Pada proses ini, terjadi migrasi dan proliferasi dari sel epitel ke luka tersebut, yang terlihat sebagai penebalan epidermis pada tepi luka. Proses ini dimulai dari migrasi sel basal sehingga luka yang terbuka akan terjembatani, kemudian diikuti dengan migrasi dan proliferasi dari sel epitel dan kemudian akan terjadi keratinisasi dari lapisan paling atas (Brunicadi, 2010).

3. Fase Pematangan

Fase ini merupakan fase yang terakhir dan terpanjang pada proses penyembuhan luka. Terjadi proses yang dinamis berupa remodelling kolagen, kontraksi luka dan pematangan parut. Aktivitas sintesis dan degradasi kolagen berada dalam keseimbangan. Fase ini berlangsung mulai 3 minggu sampai 2 tahun. Akhir dari penyembuhan ini didapatkan parut luka yang matang yang mempunyai kekuatan 80% dari kulit normal (Perdanakusuma, 2007).

## 2.3 Makrofag

### 2.3.1 Definisi

Makrofag merupakan sel fagosit utama dalam proses fagositosis terhadap mikroorganisme dan molekul asing lainnya. Makrofag biasanya lebih panjang umurnya dibanding sel PMN, yaitu beberapa minggu hingga beberapa bulan dan dijumpai pada jaringan (Sulistiawati, 2011).

### 2.3.2 Peran dalam Penyembuhan Luka

Makrofag merupakan sel jaringan yang mempunyai peranan penting dalam proses penyembuhan luka. Berukuran 10-20  $\mu\text{m}$ , bentuk oval, mengandung granula dan memiliki inti bulat atau berbentuk ginjal yang berwarna keunguan. Inti sel lebih kecil dan lebih heterokromatik dari inti fibroblas (Ross *et al.*, 2011).

Dalam penyembuhan luka, limfosit dan makrofag memfagositosis dan mencerna organisme-organisme patologis dan sisa-sisa jaringan. Selain itu, limfosit melepaskan limfokin (*interferon- $\gamma$* ) yang berpengaruh terhadap agregasi makrofag yang merupakan sitokin activator makrofag yang poten. Pengukuran untuk makrofag teraktivasi dapat dilakukan antara lain kemampuan *killing* terhadap mikroba yang sudah difagositosis (Kumar *et al.*, 2007).

Makrofag yang teraktivasi memiliki ciri khas, yaitu peningkatan kemampuan *killing* terhadap mikroorganisme akibat pembentukan *Nitric Oxide* (NO) dan *Reactive Oxygen Spesies* (ROS), suatu protein yang berperan dalam aktivasi fagositosis (Burger *et al.*, 2007).

Saat kondisi luka mulai membaik yang ditandai dengan seluruh permukaan luka tertutup, jumlah sel radang akan mengalami penurunan. Hal tersebut diduga karena sel radang yang ada tergantikan oleh adanya fibroblas yang membentuk jaringan yang baru (regenerasi) (Hardiono, 2012).

Makrofag selain berfungsi sebagai fagositosis juga menghasilkan factor pertumbuhan dan sitokin, diantaranya (Kumar *et al.*, 2007) :

a. *Epidermal Growth Factor* (EGF)

Dihasilkan oleh trombosit, makrofag, dll. Berfungsi mitogenik untuk fibroblas, menstimulasi migrasi keratinosit dan pembentukan jaringan granulasi

b. *Transforming Growth Factor  $\alpha$*  (TGF- $\alpha$ )

Dihasilkan oleh makrofag, limfosit T dan banyak jaringan. Berfungsi serupa dengan EGF yaitu menstimulasi replikasi dan sel-sel epitel.

c. *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF)

Dihasilkan oleh trombosit dan makrofag. Mengaktifkan PMN, makrofag, mitogenik untuk fibroblas, menstimulasi angiogenesis dan kontraksi luka.

d. *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF)

Dapat meningkatkan pembentukan pembuluh darah dalam perkembangan awal dan memainkan peranan sentral dalam pertumbuhan pembuluh dalam yang baru pada orang dewasa (angiogenesis).

e. *Fibroblast Growth Factor* (FGF)

Dihasilkan oleh makrofag, sel-sel mast dan limfosit T. Berfungsi sebagai kemotaktik untuk fibroblas, menstimulasi migrasi keratinosit dan angiogenesis.

f. *Transforming Growth Factor  $\beta$*  (TGF- $\beta$ )

Dihasilkan oleh trombosit, makrofag dan limfosit T. berfungsi sebagai kemotaktik untuk PMN, makrofag, limfosit, fibroblas; migrasi keratinosit, angiogenesis dan fibroplasia (Kumar *dkk.*, 2007).

TGF-  $\beta$  mempunyai dua dampak terhadap proliferasi sel, yaitu inhibisi dan stimulasi sehingga disebut sebagai *cellular switch*, apabila sesuatu di dalam sel dalam keadaan "on", TGF-  $\beta$  akan mengubahnya menjadi "off", dan sebaliknya (Sporn, 2007).

g. *Insuline-like-Growth Factor* (IGF-1)

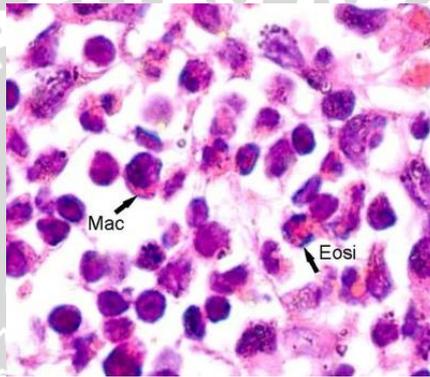
Menstimulasi sintesis proteoglikan sulfat, kolagen, migrasi keratinosit dan proliferasi fibroblas.

h. Tumor Necrosis Factor (TNF)

Fungsi dari TNF adalah mengaktifkan makrofag.

i. Interleukin

Dihasilkan oleh makrofag, sel mast dan limfosit. Berfungsi sebagai kemotaktik untuk PMN (IL-1), fibroblas (IL-4) dan angiogenesis (IL-8).



**Gambar 2.6. Sel jaringan ikat, makrofag (Mac) dan Eosinofil (Eosi). Pewarnaan hematoxylin-eosin dan pembesaran 400x tiap lapang pandang (Ross et al., 2011)**

## 2.4 Lidah Buaya

Lidah buaya (*Aloe vera*) merupakan salah satu Sumber Daya Alam yang mudah ditemui di Indonesia. Tanaman lidah buaya dapat dimanfaatkan sebagai tanaman hias yang ditanam sembarangan di pekarangan rumah dan digunakan sebagai kosmetika untuk penyubur rambut. Sekitar tahun 1990, tanaman ini baru digunakan untuk industri makanan dan minuman (Furnawantini, 2012).

### 2.4.1 Nama Lain

a. Lokal

Lidah buaya, *lidah boyo*

b. Latin

*Aloe vera*

c. Asing

*Waan famai* (Thailand), *zabila salvila* (Spanyol), *laloi* (Perancis), *Aloe vera*, *aloe, burn plant* (Inggris), *jadam* (Malaysia), *lu hui* (Cina).

(Furnawantini, 2012)

### 2.4.2 Taksonomi

Taksonomi dari lidah buaya menurut Furnawantini (2012), yaitu:

- Kerajaan : *Plantae*
- Divisi : *Spermatophyta*
- Kelas : *Monocotyledoneae*
- Bangsa : *Liliflorae*
- Suku : *Liliaceae*
- Marga : *Aloe*
- Jenis : *Aloe barbadensis miller*

### 2.4.3 Morfologi



Gambar 2.7 *Aloe barbadensis miller*

Tabel 2.1 Morfologi Lidah Buaya

No	Bagian	Ciri-ciri
1.	Batang	Tidak terlihat jelas
2.	Bentuk daun	Lebar dibagian bawah, dengan pelepah bagian atas cembung

3.	Lebar daun	6-13 cm
4.	Lapisan lilin pada daun	Tebal
5.	Duri	Di bagian pinggir daun
6.	Tinggi bunga (m)	25-30 (tinggi tangkai bunga 60-100 cm)
7.	Warna bunga	Kuning

(Rajeswari *et al.*, 2012)

Morfologi Lidah Buaya (Jatnika & Saptoningsih, 2009) :

a. Batang

Pendek, tidak terlihat karena tertutup oleh daun-daun yang rapat dan sebagian terbenam dalam tanah. Peremajaan tanaman ini dilakukan dengan memangkas habis daun dan batangnya, dari sisa tunggal batang ini akan muncul tunas-tunas baru.

b. Daun

Daunnya runcing berbentuk taji, berdaging tebal, permukaan berbintik-bintik, berwarna hijau keabu-abuan, bersifat sekulen dan banyak mengandung lendir (gel), sebagai bahan baku obat. Tanaman lidah buaya tahan terhadap kekeringan karena di dalam daun banyak tersimpan cadangan air yang dapat dimanfaatkan pada waktu kekurangan air.

c. Bunga

Bunga bertangkai, panjangnya 60-100 cm, berwarna kuning kemerahan (jingga) berupa pipa yang mengumpul, keluar dari ketiak daun. Bunga biasanya muncul bila ditanam di pegunungan.

d. Akar

Akar tanaman lidah buaya berupa akar serabut yang pendek dan berada di permukaan tanah. Panjang akar berkisar antara 50-100 cm. Untuk

pertumbuhannya tanaman menghendaki tanah yang subur dan gembur dibagian atasnya.

#### 2.4.4 Habitat dan Distribusi

Habitat asli di daerah Mediterania Eropa selatan, Afrika Utara dan Pulau Canary. Umumnya ditanam di Asia, Eropa selatan, selatan Amerika Serikat, Meksiko, Aruba, Bonaire, Bahama, Hindia Barat, Amerika Tengah dan Selatan. Tanaman ini tumbuh dengan iklim yang ideal, paparan sinar matahari yang cukup, adanya pasokan air, nutrisi dari tanah, dll (Ratnaningtyas *dkk.*, 2010).

Tanaman ini dapat bertahan hidup di daerah kering pada musim kemarau dengan cara menutup stomatanya rapat-rapat. Dapat tumbuh dengan baik di dataran rendah dan dataran tinggi sampai ketinggian 1.500 m di atas permukaan laut, tetapi untuk mendapatkan hasil terbaik sebaiknya lidah buaya dibudidayakan pada daerah yang ketinggiannya kurang dari 1.000 mdpl. Tanaman ini dapat tumbuh di daerah kering sampai basah dengan curah hujan 1.000–3.000 mm/tahun dengan penyinaran matahari penuh pada tempat terbuka dan tidak ternaungi. Rentang suhu yang dibutuhkan adalah 16-33°C (Ratnaningtyas *dkk.*, 2010).

#### 2.4.5 Kandungan Lidah Buaya (*Aloe barbadensis miller*)

Daun dan akarnya lidah buaya mengandung saponin dan flavonoid, tanin dan polifenol. Kandungan yang lain pada daun lidah buaya yaitu barbaloin, aloe-emodin, aloin (8-25%), aloe emodin, antrakinon, resin, polisakarida, kromium, inositol. Daun lidah buaya mengandung lemak tak jenuh *arachidonic acid* dan *phosphatidylcholine* (Duke, 2008). Selain itu daun lidah buaya mengandung vitamin, enzim, protein, karbohidrat, mineral (kalsium, natrium, magnesium, seng, besi), asam amino, asam salisilat, indometasin, manosa-6-fosfat, B sitosterol, komponen lignin dan anthaquinone (Jatnika & Saptoningsih, 2009).

Bagian dalam daun lidah buaya berisi *pulp* atau daging daun yang berisi getah yang pekat dan bening. Daging lidah buaya menghasilkan gel, suatu material jernih, semi-solid dan tidak memiliki rasa. Mengandung 99% air dengan pH 4,5 dan 1% terdiri dari asam amino, mineral seperti magnesium, seng, kalsium, kalium, zat besi vitamin (A, C, E), enzim karboksipeptidase, protein, bradikinin, lignin, aloktin, campestrol dan polisakarida seperti *glucomannan* dan *acemannan* (Okyar *et al*, 2007; Hartanto & Lubis, 2008).

Kandungan kimia aktif potensial lidah buaya berasal dari daging dan lendir, dimana 99% air dengan pH 4.5 berupa polisakarida *glucomannan* dan *acemannan*. Lainnya: *carboxypeptidase*, magnesium, zinc, kalsium, glukosa, kolesterol, asam salisilat, vitamin A, C, E, lignin, saponin, flavonoid, *plant sterols* dan asam amino. Dari garis daun *latex*: *anthraquinone glycosides*, yaitu aloin, aloe-emodin, barbaloin (15% -30%) (Bradley, 2008).

Pada penelitian-penelitian sebelumnya kandungan zat aktif pada lidah buaya yang dapat diambil menggunakan teknik maserasi yaitu *acemannan*, flavonoid, dan saponin yang berpengaruh terhadap penyembuhan luka.

Tabel 2.2 Kandungan mineral pada lidah buaya

Unsur	Kadar (ppm)
Kalsium	4,58
Phosphor	20,1
Tembaga	0,11
Besi	1,18
Magnesium	60,8
Mangan	1,04
Kalium	797
Natrium	84,40

(Suryowidodo, 2008)

#### 2.4.6 Manfaat Lidah Buaya

Vitamin C, vitamin E dan zinc pada lidah buaya bermanfaat sebagai pembentuk antioksidan alami. Antioksidan berguna untuk mencegah penuaan dini, serangan jantung, dan beberapa penyakit degeneratif. Lidah buaya bersifat merangsang pertumbuhan sel baru pada kulit. Dalam lendir lidah buaya terkandung zat lignin yang mampu menembus dan meresap ke dalam kulit. Lendir ini akan menahan hilangnya cairan tubuh dari permukaan kulit. Hasilnya, kulit tidak cepat kering dan terlihat awet muda (Furnawatini, 2012).

Selain itu terdapat kandungan saponin sebagai pembersih yang dapat membunuh kuman sehingga efektif untuk menyembuhkan luka terbuka, sedangkan tanin dapat digunakan sebagai pencegahan terhadap infeksi luka karena mempunyai daya antiseptik dan obat luka bakar. Flavonoid dan polifenol mempunyai aktivitas sebagai antiseptic (Furnawatini, 2012).

Tanin mempunyai aktivitas antioksidan menghambat pertumbuhan tumor dan enzim. Tanin juga mempunyai daya antiseptik yaitu mencegah kerusakan yang disebabkan bakteri atau jamur. Antrakuinon dan kuinon berperan sebagai antibiotik dan penghilang rasa sakit. Aloin dapat berperan sebagai obat pencahar (Furnawatini, 2012).

**Tabel 2.3 Komponen kimia lidah buaya berdasarkan manfaatnya**

Zat	Lokasi	Manfaat
Lignin	Daun Akar	Melindungi kulit dari dehidrasi
Saponin	Daun Akar	Memiliki kemampuan membersihkan (aspetik), sebagai bahan pencuci yang sangat Baik
Komplek anthraquinon aloin, barbaloin, iso- barbaloin, anthranol, aloe	Daun	Penghilang rasa sakit, mengurangi racun, senyawa antibakteri, mempunyai

emodin, anthracene		kandungan antibiotick
Kalium dan Natrium	Daun	Memelihara kekencangan muka dan regulasi dan metabolisme tubuh
Kalsium	Daun	Membantu pembentukan dan regenerasi Tulang
Seng (Zn)	Daun	Bermanfaat bagi kesehatan saluran air kencing.
Asam Folat	Daun	Bermanfaat bagi kesehatan kulit dan rambut
Vitamin A	Daun	Oksigenasi jaringan tubuh (kulit dan kuku)
Vitamin B1, B2, B6, B12, C	Daun	Menjalankan fungsi tubuh secara normal
Enzim amylase, katalase, lipase dan protease	Daun	Mengatur berbagai proses kimia dalam tubuh. Dan menyembuhkan luka dalam dan luar
Enzim protease bekerja sama dengan glukomannan	Daun	Penghilang rasa nyeri saat luka.
Asam Krisofan	Daun	Mendorong penyembuhan kulit yang rusak
Asam Krisofan	Daun	Memenuhi kebutuhan metabolisme tubuh dan memproduksi mukopolisakarida
Salisilat Mukopolysakarida	Daun	Anti inflamasi dan menghilangkan rasa sakit
Tennin, Aloctin A	Daun	Sebagai anti inflamasi
Indometasin	Daun	Mengurangi edema
Asam amino	Daun	Untuk perbaikan serta sebagai sumber energi.
Mineral	Daun	Memberikan ketahanan tubuh terhadap penyakit

(Jatnika & Saptorningsih, 2009; Furnawantini, 2012)

Enzim protease bekerja sama dengan glukomannan mampu memecah bakteri yang menyerang luka. Salah satu enzim dalam lidah buaya dapat memecah bradikinin, senyawa penyebab rasa nyeri yang terbentuk diluka sehingga rasa nyeri tersebut dapat hilang. Sementara itu, asam krisofan mendorong penyembuhan kulit yang mengalami kerusakan. Karena itu pula, getah *pulp* lidah buaya bersifat antiseptik sekaligus meredam rasa sakit (Jatnika & Saptoningsih, 2009)

#### 2.4.7 Peran dalam Penyembuhan Luka

Lidah buaya mengandung banyak zat-zat aktif yang sangat bermanfaat dalam mempercepat penyembuhan luka karena mengandung antara lain glukomannan, lignin, vitamin A, vitamin C, enzim-enzim serta asam amino yang sangat penting untuk regenerasi sel-sel. Lidah buaya menstimulasi faktor pertumbuhan epidermis, meningkatkan fungsi fibroblas, dan pembentukan pembuluh darah baru sehingga dapat mempercepat penyembuhan dan penutupan luka (Furnawatini, 2012).

Tanaman lidah buaya pada bagian daun dan akarnya mengandung saponin dan flavonoid, di samping itu daunnya mengandung tanin dan polifenol. Saponin dan flavonoid mempunyai kemampuan sebagai pembersih sehingga efektif untuk menyembuhkan luka terbuka, sedangkan tanin dapat digunakan sebagai pencegahan terhadap infeksi luka karena mempunyai daya antiseptik dan obat luka bakar (Hutapea, 2008).

Dua hormon yang diketahui dalam kandungan lidah buaya, yaitu *auxins* dan *gibberllins*. Keduanya berperan dalam penyembuhan luka dan efek anti-inflamasi. Sementara *Glycoprotein* menghasilkan aktivitas *proliferation-promoting* pada sel manusia dan meningkatkan penyembuhan luka dengan ditemukan sel proliferasi dan migrasi yang signifikan (Saeed *et al.*, 2007).

Dua polisakarida utama yang terkandung dalam gel lidah buaya adalah glukomanan dan *acemannan*. Glukomanan berperan menggantikan jaringan kulit serta mengurangi nyeri akibat luka. *Acemannan* mampu mempercepat penyembuhan luka, memodulasi fungsi imun lewat aktivasi makrofag dan produksi sitokin (Amar *et al.*, 2008).

*Acemannan* bekerja menstimulasi *immune* dan anti-inflamasi, meningkatkan aktivitas makrofag dan menstimulasi *killer T-cells*. *Acemannan* meningkatkan makrofag dengan meningkatkan interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), *tumor necrotizing factor alpha* (TNF- $\alpha$ ) dan *interferon- $\gamma$*  (INF- $\gamma$ ). Stimulasi tersebut terjadi melalui reseptor manosa yang terdapat pada permukaan sel makrofag. Dapat memacu transkripsi APC (*Agen Presenting Cell*) untuk memproduksi IL-12 sehingga memacu diferensiasi sel dan memproduksi IFN- $\gamma$ . IFN- $\gamma$  dapat meningkatkan makrofag dan merangsang *natular killer*. Makrofag akan melepaskan sitokin dan faktor pertumbuhan yang akan merekrut fibroblas, keratosit dan sel endotel untuk memperbaiki jaringan (Saeed *et al.*, 2007).

Selain itu *acemannan* mampu meningkatkan angiogenesis dan meningkatkan sintesa kolagen pada daerah luka. *Acemannan* juga mampu mengurangi inflamasi melalui sintesa prostaglandin (Hamman, 2008). Mukopolisakarida merupakan salah satu yang terkandung dalam lidah buaya yang berperan sangat penting untuk mengaktifasi *growth factor*. *Growth factor* berperan dalam penyembuhan luka dengan menstimulasi fibroblas untuk memproduksi kolagen lebih banyak, dimana meningkatkan proses *remodeling* pada luka (Saeed *et al.*, 2007).

Kandungan saponin diketahui memiliki efek untuk meningkatkan aktivitas makrofag menuju daerah luka. Saponin merupakan aktivator poten makrofag sehingga dapat meningkatkan kelangsungan hidup makrofag pada daerah luka. Selain itu mampu menstimulasi sintesis fibroblas oleh fibronectin dan fungsi

saponin berkaitan erat dengan aktivasi TGF- $\beta$ . Kandungan flavonoid mampu berperan sebagai imunostimulan sehingga meningkatkan aktivitas metabolisme di dalam sel makrofag. Peningkatan metabolisme di dalam sel akan meningkatkan enzim-enzim dan bahan lain yang berperan dalam fagositosis sehingga kemampuan fagositosis akan semakin meningkat (Saeed *et al.*, 2007).

## 2.5 Bekicot

Bekicot termasuk golongan hewan lunak (*mollusca*) yang termasuk dalam kelas *gastropoda*. Badannya lunak dan dilindungi oleh cangkang yang keras. Jenis hewan ini tersebar di laut, air tawar dan daratan yang lembab (Dewi, 2010).

### 2.5.1 Nama Lokal

Indonesia : Bekicot

Inggris : *land snail*

(Dewi, 2010).



Gambar 2.9 Bekicot (*Achatina fulica*)

### 2.5.2 Taksonomi

Taksonomi Bekicot:

Filum : *Mollusca*

Kelas : *Gastropoda*

Ordo : *Stylommatophora*

Famili : *Achatinidae*

Sub family : *Achatinidae*  
Genus : *Achatina*  
Subgenus : *Lissachatina*  
Spesies : *Achatina fulica*

### 2.5.3 Morfologi Bekicot

Bekicot (*Achatina fulica*) secara morfologi tubuhnya terdiri dari rumah (*shell*), daging (*foot*) dan isi perut (*visceral mass*). Rumah (*shell*) berfungsi untuk melindungi tubuh dari penguapan (Dewi, 2010).

Cangkang bekicot sempit dan berbentuk kerucut dengan panjang dua kali lebar tubuhnya. Umumnya berwarna coklat kemerahan dengan corak vertical berwarna kuning tetapi pewarnaan dari spesies tersebut tergantung pada keadaan lingkungan dan jenis makanan yang dikonsumsi. Panjang bekicot dewasa memiliki panjang rata-rata yaitu 5-10 cm dan berat rata-rata bekicot kurang lebih yaitu 32 gram (Dewi, 2010).

### 2.5.4 Asal Usul

Bekicot berasal dari pesisir timur Afrika. Di beberapa wilayah di Eropa, Asia, dan Afrika, bekicot dijadikan sebagai makanan. Spesies yang banyak terdapat di Eropa adalah *Helix pomatia* yang disebut *Burgundy snail* dan Spesies yang banyak tersebar di Asia dan Afrika, khususnya Indonesia adalah *Achatina fulica* (Nastiti, 2013).

### 2.5.5 Habitat dan Daerah Distribusi

Negara-negara dimana terdapat bekicot (*Achatina fulica*) memiliki iklim tropis yang hangat. Bekicot dapat hidup di daerah pertanian, wilayah pesisir dan lahan basah, hutan alami, semak belukar, dan daerah perkotaan. Bekicot dapat hidup secara liar di hutan maupun di perkebunan atau tempat budidaya. Bekicot perlu temperatur di atas titik beku sepanjang tahun dan kelembaban yang tinggi disepanjang tahun untuk bertahan hidup. Pada musim kemarau, bekicot menjadi

tidak aktif atau dorman untuk menghindari sinar matahari. Bekicot (*Achatina fulica*) tetap aktif pada suhu 9°C hingga 29°C, bertahan pada suhu 2°C dengan cara hibernasi, dan pada suhu 30°C dengan keadaan dorman (Nastiti, 2013).

#### 2.5.6 Manfaat Bekicot

Bekicot (*Achatina fulica*) digunakan sebagai obat penyembuh luka ringan, penyakit kuning, penyakit kulit dan lendirnya digunakan untuk mengurangi rasa sakit gigi. Lendir bekicot menghilangkan rasa nyeri dengan menghambat mediator nyeri hal ini disebabkan mediator nyeri terhalangi untuk merangsang reseptor nyeri, sehingga nyeri tidak diteruskan ke pusat nyeri (Dewi, 2010).

Bekicot mempunyai banyak manfaat dari cangkang hingga dagingnya. Bekicot merupakan sumber protein hewani yang bermutu tinggi karena mengandung asam-asam amino esensial yang lengkap disamping mempunyai kandungan zat besi yang tinggi (Dewi, 2010).

#### 2.5.7 Kandungan dan Peran Bekicot Dalam Penyembuhan Luka

Lendir bekicot memberikan reaksi positif terhadap pengujian kandungan protein yang berperan dalam pertumbuhan, pertahanan fungsi tubuh dan pengganti jaringan dan sel-sel yang rusak. Berdasarkan dari fungsi protein ini diperkirakan kandungan protein hewani pada lendir bekicot mempunyai nilai biologis yang tinggi, yaitu dalam penyembuhan dan penghambatan proses inflamasi (Dewi, 2010).

Lendir bekicot (*Achantina fulica*) mengandung glikokonjugat kompleks, yaitu *glikosaminoglikan* dan *proteoglikan*. *Glikosaminoglikan* yang terisolasi dari bekicot (*Achantina fulica*) ini terkait dengan golongan *heparin* dan *heparan sulfat*. Heparan sulfat adalah kandungan dari lendir bekicot yang berpengaruh terhadap proses penyembuhan luka. *Heparan sulfat* sebagai salah satu dari *proteoglikan* berfungsi sebagai pengikat dan *reservoir* (penyimpanan) bagi faktor pertumbuhan fibroblas dasar (bFGF) yang disekresikan ke dalam ECM. ECM

dapat melepaskan bFGF yang akan merangsang rekrutmen sel radang, aktivasi fibroblas dan pembentukan pembuluh darah baru setiap cedera. *Heparan sulfat* berfungsi merangsang rekrutmen sel radang yaitu limfosit. Limfosit melepaskan *interferon- $\gamma$*  (IFN- $\gamma$ ) yang merangsang agregasi makrofag dengan meningkatkan aktivasi makrofag dengan cara meningkatkan produksi NO, ROS dan TGF- $\beta$  (Dewi, 2010).

## 2.6 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Tikus putih atau mencit adalah tikus rumah dan binatang asli Asia, India dan Eropa Barat. Jenis ini sekarang ditemukan diseluruh dunia karena pengenalan oleh manusia (Sulistiawati, 2011).

Klasifikasi dari tikus putih:

Kingdom : *Animalia*  
Phylum : *Chordata*  
Subphylum : *Vertebrata*  
Class : *Mammalia*  
Ordo : *Rodentia*  
Family : *Muridae*  
Genus : *Rattus*  
Spesies : *Norvegicus*



Tikus laboratorium adalah spesies tikus putih *Rattus norvegicus* yang dibesarkan dan disimpan untuk penelitian ilmiah. Selama bertahun-tahun, tikus telah digunakan dalam banyak penelitian eksperimen yang telah menambah pemahaman tentang genetika, penyakit, pengaruh obat-obatan dan topik lain dalam kesehatan dan kedokteran. Para ilmuwan telah memunculkan banyak *strain* atau galur tikus khusus untuk eksperimen. Sebagian besar berasal dari *Wistar albino* yang masih digunakan secara luas (Sulistiawati, 2011).

Ada dua sifat utama yang membedakan tikus dengan hewan percobaan lainnya, yaitu tikus tidak dapat muntah karena struktur anatomi yang tidak lazim pada tempat bermuara esofagus ke dalam lambung sehingga mempermudah proses pencekukan perlakuan menggunakan sonde lambung dan tidak mempunyai kandung empedu. Selain itu, tikus hanya mempunyai kelenjar keringat di telapak kaki (Sulistiawati, 2011).

## 2.7 Gel

Gel umumnya merupakan suatu sediaan semipadat yang jernih dan mengandung zat aktif, merupakan dispersi koloid mempunyai kekuatan yang disebabkan oleh jaringan yang saling berikatan pada fase terdispersi. Zat-zat pembentuk gel digunakan sebagai pengikat dalam granulasi, koloid pelindung, pengental untuk sediaan oral dan sebagai basis suppositoris. Secara luas sediaan gel banyak digunakan pada produk obatobatan, kosmetik dan makanan juga pada beberapa proses industri (Winarti, 2013).

Keuntungan sediaan gel menurut Winarti, 2013 adalah sebagai berikut :

1. Kemampuan penyebarannya baik
2. Efek dingin, yang dijelaskan melalui penguapan lambat dari kulit
3. Tidak ada penghambatan fungsi rambut secara fisiologis
4. Pelepasan obatnya baik

## 2.8 Ekstrak

Salah satu metode yang digunakan untuk penemuan obat tradisional adalah metode ekstraksi. Pemilihan metode ekstraksi tergantung pada sifat bahan dan senyawa yang akan diisolasi. Sebelum memilih suatu metode, target ekstraksi perlu ditentukan terlebih dahulu.

Ada beberapa target ekstraksi, diantaranya (Sarker *et al.*, 2006):

1. Senyawa bioaktif yang tidak diketahui
2. Senyawa yang diketahui ada pada suatu organisme
3. Sekelompok senyawa dalam suatu organisme yang berhubungan secara struktural.

Semua senyawa metabolit sekunder yang dihasilkan oleh suatu sumber tetapi tidak dihasilkan oleh sumber lain dengan kontrol yang berbeda, misalnya dua jenis dalam marga yang sama atau jenis yang sama tetapi berada dalam kondisi yang berbeda. Identifikasi seluruh metabolit sekunder yang ada pada suatu organisme untuk studi sidik jari kimiawi dan studi metabolomik (Sarker *et al.*, 2006)

Jenis-jenis metode ekstraksi yang dapat digunakan adalah sebagai berikut (Sarker *et al.*, 2006):

1. Maserasi

Maserasi merupakan metode sederhana yang paling banyak digunakan. Cara ini sesuai, baik untuk skala kecil maupun skala industri (Agoes, 2007). Metode ini dilakukan dengan memasukkan serbuk tanaman dan pelarut yang sesuai ke dalam wadah inert yang tertutup rapat pada suhu kamar. Proses ekstraksi dihentikan ketika tercapai kesetimbangan antara konsentrasi senyawa dalam pelarut dengan konsentrasi dalam sel tanaman. Setelah proses ekstraksi, pelarut dipisahkan dari sampel dengan penyaringan. Keuntungan cara penyarian dengan maserasi adalah cara pengerjaan dan peralatan yang digunakan sederhana yang mudah diusahakan. Kerugian utama dari metode maserasi ini adalah memakan banyak waktu, pelarut yang digunakan cukup banyak, dan besar kemungkinan beberapa senyawa hilang. Selain itu, beberapa senyawa mungkin saja sulit diekstraksi pada suhu kamar. Namun di sisi lain, metode

maserasi dapat menghindari rusaknya senyawa-senyawa yang bersifat termolabil.

#### 2. *Ultrasound - Assisted Solvent Extraction*

Merupakan metode maserasi yang dimodifikasi dengan menggunakan bantuan *ultrasound* (sinyal dengan frekuensi tinggi, 20 kHz). Wadah yang berisi serbuk sampel ditempatkan dalam wadah *ultrasonic* dan *ultrasound*. Hal ini dilakukan untuk memberikan tekanan mekanik pada sel hingga menghasilkan rongga pada sampel. Kerusakan sel dapat menyebabkan peningkatan kelarutan senyawa dalam pelarut dan meningkatkan hasil ekstraksi.

#### 3. Perkolasi

Pada metode perkolasi, serbuk sampel dibasahi secara perlahan dalam sebuah perkolator (wadah silinder yang dilengkapi dengan kran pada bagian bawahnya). Pelarut ditambahkan pada bagian atas serbuk sampel dan dibiarkan menetes perlahan pada bagian bawah. Kelebihan dari metode ini adalah sampel senantiasa dialiri oleh pelarut baru. Sedangkan kerugiannya adalah jika sampel dalam perkolator tidak homogen maka pelarut akan sulit menjangkau seluruh area. Selain itu, metode ini juga membutuhkan banyak pelarut dan memakan banyak waktu.

#### 4. Soxhlet

Metode ini dilakukan dengan menempatkan serbuk sampel dalam sarung selulosa (dapat digunakan kertas saring) dalam klonsong yang ditempatkan di atas labu dan di bawah kondensor. Pelarut yang sesuai dimasukkan ke dalam labu dan suhu penangas diatur di bawah suhu reflux. Keuntungan dari metode ini adalah proses ekstraksi yang kontinyu, sampel terekstraksi oleh pelarut murni hasil kondensasi sehingga tidak membutuhkan banyak pelarut dan tidak memakan banyak waktu. Kerugiannya adalah senyawa yang bersifat termolabil

dapat terdegradasi karena ekstrak yang diperoleh terus-menerus berada pada titik didih.

#### 5. Reflux dan Destilasi Uap

Pada metode reflux, sampel di-masukkan bersama pelarut ke dalam labu yang dihubungkan dengan kondensor. Pelarut dipanaskan hingga mencapai titik didih. Uap terkondensasi dan kembali ke dalam labu. Destilasi uap memiliki proses yang sama dan biasanya digunakan untuk mengekstraksi minyak esensial (campuran berbagai senyawa menguap). Selama pemanasan, uap terkondensasi dan destilat (terpisah sebagai 2 bagian yang tidak saling bercampur) ditampung dalam wadah yang terhubung dengan kondensor. Kerugian dari kedua metode ini adalah senyawa yang bersifat termolabil dapat terdegradasi (Seidel, 2006).

