

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Bekicot (*Achatina fulica*)

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 (Integrated Taxonomic Information System, 2005).

2.1.1. Taksonomi

Menurut Integrated Taksonomic Information System (2005), taksonomi bekicot adalah sebagai berikut:



Filum	: <i>Mollusca</i>
Kelas	: <i>Gastropoda</i>
Ordo	: <i>Stylommatophora</i>
Famili	: <i>Achatinidae</i>
Sub family	: <i>Achatinidae</i>
Genus	: <i>Achatina</i>
Subgenus	: <i>Lissachatina</i>
Spesies	: <i>Achatina fulica</i>

2.1.2. Nama Lokal

Indonesia	: Bekicot
Inggris	: <i>land snail</i>

(Dewi, 2010).



Gambar 2.1. Bekicot (*Achatina Fulica*)

2.1.3 Morfologi Bekicot

Bekicot (*Achatina fulica*) memiliki sebuah cangkang sempit dan berbentuk kerucut dengan panjang dua kali lebar tubuhnya dan terdiri dari tujuh sampai sembilan ruas lingkaran ketika umurnya telah dewasa. Umumnya berwarna coklat kemerahan dengan corak vertikal 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 (Cooling, 2005).

2.1.4 Asal Usul

Bekicot berasal dari pesisir timur Afrika. Di beberapa wilayah di Eropa, Asia, dan Afrika, bekicot dijadikan sebagai makanan, yang dikenal sebagai *escargot* di Perancis dan *caracois* di Portugal. Spesies bekicot yang banyak terdapat di Eropa adalah *Helix pomatia* yang disebut *Burgundy snail* dan *Helix aspersa* yang disebut *European brown garden snail*. Spesies yang banyak tersebar di Asia dan Afrika, khususnya Indonesia adalah *Achatina fulica* (Dewi, 2010).

2.1.5 Habitat dan Daerah Distribusi

Negara-negara dimana terdapat bekicot (*Achatina fulica*) memiliki iklim tropis yang hangat, suhu ringan sepanjang tahun, dan tingkat kelembaban yang

tinggi (Venette dan Larson, 2005). 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. Untuk bertahan hidup, bekicot perlu temperatur di atas titik beku sepanjang tahun dan kelembaban yang tinggi disepanjang tahun. 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 (Dewi, 2010).

2.1.6 Manfaat Bekicot

Bekicot (*Achatina fulica*) secara turun temurun digunakan sebagai obat penyembuh luka ringan, penyakit kuning, penyakit kulit, serta lendirnya digunakan untuk mengurangi rasa sakit gigi. Lendir bekicot menghilangkan rasa nyeri dengan menghambat mediator nyeri, sehingga nyeri tidak terjadi, hal ini disebabkan oleh mediator nyeri terhalangi untuk merangsang reseptor nyeri, sehingga nyeri tidak diteruskan ke pusat nyeri. Lendir bekicot juga dapat digunakan untuk meredakan sakit gigi, yaitu dengan menempelkan lendir bekicot pada gigi yang sakit dengan bantuan kapas (Dewi, 2010).

Bekicot dikatakan 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).

2.1.7 Kandungan Bekicot yang Berperan terhadap Penyembuhan Luka

Kandungan dari lendir bekicot yang diduga paling berpengaruh adalah heparan sulfat yang bermanfaat dalam mempercepat proses penyembuhan luka dengan membantu proses pembekuan darah dan proliferasi sel fibroblas (Nuringtyas, 2008). Heparan sulfat juga berfungsi untuk angiogenesis, *inhibisi*

vascular endothelial growth factor (VEGF) atau menurunkan aktivitas mitogen dari FGF (Vieira et al., 2004).

Heparan sulfat sebagai salah satu dari proteoglikan yang berfungsi sebagai pengikat dan penyimpanan bagi faktor pertumbuhan fibroblas dasar *Basic fibroblast growth factor* (bFGF) yang disekresikan ke dalam *Extracellular matrix* (ECM) (Robbins, 2007). ECM akan melepaskan bFGF yang akan merangsang rekrutmen sel inflamasi yaitu PMN, aktivasi fibroblas dan pembentukan pembuluh darah baru setiap cedera (Robbins, 2007). Proses proliferasi sel dalam jaringan yang terluka dimulai adanya FGF (Nuringtyas, 2008). Terbentuknya jaringan granulasi yang sempurna akan menutup permukaan luka. Pembentukan jaringan granulasi mengakhiri fase proliferasi proses penyembuhan luka dan mulailah pematangan dalam fase remodelling (Johnson, 2011; Sjamsuhidajat, 2005).

2.2 Lidah Buaya

Lidah buaya (*Aloe barbadensis Miller*) merupakan salah satu Sumber Daya Alam yang mudah ditemui di Indonesia. Lidah buaya (*Aloe barbadensis Miller*) merupakan salah satu jenis tanaman yang dapat bertahan hidup di daerah kering pada musim kemarau dengan cara menutup stomatanya rapat-rapat. Lidah buaya masuk pertama kali ke Indonesia sekitar abad ke- 17. Tanaman tersebut dibawa oleh petani keturunan Cina (Furnawanthi, 2005).

Berikut adalah kedudukan taksonomi dari lidah buaya menurut Furnawanthi (2005).

- Kerajaan : *Plantae*
- Divisi : *Spermatophyta*
- Subdivisi : *Angiospermae*
- Kelas : *Monocotyledoneae*

Bangsa : *Liliflorae*
Suku : *Liliaceae*
Marga : *Aloe*
Jenis : *Aloe barbadensis* Miller

2.2.1. Morfologi Lidah Buaya



Gambar 2.2. Lidah buaya (*Aloe barbadensis* Miller)

Akar

Tanaman lidah buaya berakar serabut pendek dan tumbuh menyebar di batang bagian bawah tanaman (tumbuh kearah samping). Sehingga tanaman mudah tumbang karena akar tidak cukup kuat menahan beban daun lidah buaya yang cukup berat. Panjang akarnya mencapai 30-40 cm (Jatnika dan Saptoningih, 2009).

Batang

Umumnya batang lidah buaya tidak terlalu besar dan pendek (sekitar 10 cm). Penampakan batang tidak terlihat jelas karena tertutup oleh pelepah daun. Jika pelepah daun lidah buaya telah dipotong (dipanen) beberapa kali, batang akan tampak dengan jelas (Jatnika dan Saptoningih, 2009).

Daun

Daun lidah buaya mempunyai bentuk yang sama, yakni daun tebal dengan ujung yang runcing mengarah ke atas. Daun memiliki duri yang terletak di tepi daun. Setiap jenis lidah buaya yang satu dan yang lain memiliki penampakan fisik daun yang berbeda (Jatnika dan Saptoningsih, 2009).

Bunga

Bunga lidah buaya memiliki warna bervariasi, berkelamin dua (*bisexual*) dengan ukuran panjang 50-70 mm, berbentuk seperti lonceng dan terletak di ujung. Panjang tangkai 50-100 cm dan bertekstur cukup keras serta tidak mudah patah. Bunga lidah buaya mampu bertahan 1-2 minggu. Setelah itu, bunga akan rontok dan tangkainya mengering (Jatnika dan Saptoningsih, 2009).

Biji

Biji dihasilkan dari bunga yang telah mengalami penyerbukan. Penyerbukan biasanya dilakukan oleh burung atau serangga lainnya. Namun, jenis *Aloe barbadensis* dan *Aloe chinensis* tidak membentuk biji atau tidak mengalami penyerbukan. Kegagalan ini diduga disebabkan oleh serbuk sari steril (*pollen sterility*) dan ketidaksesuaian diri (*self incompatibility*). Karena itu, kedua jenis tanaman ini berkembang biak secara vegetative melalui anakan (Jatnika dan Saptoningsih, 2009).

2.2.2. Kandungan Lidah Buaya

Mitra R (2015) menjelaskan bahwa lidah buaya mengandung 75 bahan aktif: vitamin, enzim, mineral, gula, lignin, saponin, asam salisilik, asam amino dan *acemannan*. Kandungan dari lidah buaya (*Aloe Barbadensis Miller*) secara detail dijelaskan oleh Itrat *et al* (2013) adalah sebagai berikut:

- a. *Acemannan*

Acemannan adalah aktif secara biologi pada manusia dan hewan, dan diserap melalui usus tidak mengalami perubahan oleh pencernaan. Mukopolisakarida berhubungan dengan proses kerusakan dalam tubuh yang bertindak sebagai perangsang kekebalan tubuh, dengan cara menstimulasi produksi limfosit T dan makrofag dari timus dan sel beta pankreas. *Acemannan* memiliki aksi bakterisidal dan germicidal serta aksi antifungi yang meyerang kandidiasis usus. *Acemannan* memiliki kemampuan untuk melapisi dan menyerap semua permukaan gastrointestinal, meningkatkan ketidakstabilan dan permeabilitas membrannya (Itrat *et al*, 2013).

b. Antraquinon

Antraquinon memiliki berbagai sifat farmakologi, baik kuratif dan toksik. Dalam lidah buaya jumlahnya banyak dan efeknya berbeda sedikit antara mereka. Mereka termasuk aloe emodin, asam aloetik, antranol, asam krisofan, ester dari asam sinamik dan resistannol. Rasa pahit yang khas dari *Aloe* karena senyawa yang terkandung. Efek dalam tubuh lambat, antara 6 dan 24 jam. Antraquinon ditemukan dalam konsentrasi tinggi pada getah tumbuhan yang melewati batang tumbuhan, dengan jumlah sedikit dari getah pada lapisan luar dari kulit daun lidah buaya. Antraquinon pada tumbuhan segar dalam bentuk yang tereduksi disebut antranol (Itrat *et al*, 2013).

c. Asam aloetik

Sifat spesifik dari asam aloetik mungkin bertindak sebagai antibiotik alami, terutama jika secara sinergis dikombinasikan dengan barbaloin, isobarbaloin, dan aloe emodin. Hidroksimetilantraquinon ini datang dari bagian aloe emodin dalam asam dan gula sederhana (Itrat *et al*, 2013).

d. Asam sinamik

Asam sinamik ada dalam lidah buaya sebagai antiseptik dan aksi *germicidal*. Asam ini juga memiliki peran dalam proses inflamatori, menghasilkan efek anestesi dan analgesik. Terakhir, asam ini memiliki aksi detergen yang kuat karena struktur molekulnya sangat mirip dengan saponin. Ini menjelaskan kenapa asam sinamik ada dalam industri kosmetik dan obat anestesi (Itrat *et al*, 2013).

e. Asam krisofan

Asam krisofan adalah asam organik seperti asam sinamik yang memiliki radikal antraquinon. Agen pembersihan, pencahar, deuretik, dan merangsang sekresi empedu. Rasa pahit memberi efek tonik dan digestif. Asam krisofan hadir dalam lidah buaya berfungsi sebagai fungisidal, terutama usus (Itrat *et al*, 2013).

f. Asam salisilik

Asam salisilik merupakan komponen aspirin dan garamnya, salisilat digunakan sebagai analgesik dan antireumatik dalam industri farmasi. Dalam jus lidah buaya, asam salisilik berfungsi sebagai antiseptik, antibakterial, dan antiinflamatori (Itrat *et al*, 2013).

g. Aloe emodin

Aloe emodin merupakan molekul yang hadir dalam eksudat kuning, ditemukan dalam lapisan atau dibawah kulit luar daun lidah buaya. Aloe emodin memiliki sifat bakterisidal dan pencahar dan efek antitumor, terutama sel prekanker dan kanker pada jaringan ektodermis. Zat kimia Aloe emodin merupakan derivat metoksiantraquinon dari pemisahan aloin untuk membentuk gula yang sederhana disebut *arabinose* dan komposisi disebut *antracene* (Itrat *et al*, 2013).

h. Aloin atau Barbaloin

Aloin terdiri dari glikosida antraquinon yang memiliki Efek terapeutik yang disimpulkan sebagai pembersihan, detoksifikasi, antibiotik. Komposisi zat kimia dan sifat fisiknya mirip satu sama lain dan berbeda berdasarkan derivat mereka (Itrat *et al*, 2013).

i. Isobarbaloin

Isobarbaloin memiliki efek analgesik dan bertindak sebagai antibiotik alami. Isobarbaloin juga bagian glikosida antrosianik. Memiliki berat molukul yang sama dengan aloin, tetapi berbeda pada penyusun atomnya. Mereka memiliki sedikit perbedaan pada karakteristik kimia dan fisiknya (Itrat *et al*, 2013).

j. Vitamin-vitamin

Vitamin kecuali vitamin D, terutama vitamin A antioksidan (beta karoten), C, E dan juga mengandung vitamin B12. Ini sangat penting untuk vegetarian (Itrat *et al*, 2013).

k. Enzim

Beberapa tipe berbeda dari katalis biomekanis ketika dikonsumsi secara oral dengan merusak lemak. Bradikinin membantu mengurangi perluasan inflamasi ketika di aplikasikan topikal pada kulit dan sehingga mengurangi nyeri, sedangkan yang lain membantu mencerna jaringan mati pada luka. Lipase dan protease merusak makanan dan membantu pencernaan (Itrat *et al*, 2013).

Tabel 2.1. Komponen kimia lidah buaya berdasarkan manfaatnya (Jatnika dan Saptorningsih, 2009)

Zat	Manfaat
Lignin	Memiliki kemampuan penyerapan yang tinggi yang memudahkan peresapan gel ke kulit sehingga mampu melindungi kulit dari dehidrasi dan menjaga kelembapan kulit.
Komplek	- Bahan laksatif

anthraquinon aloin, barbaloin, iso-barbaloin, anthranol, aloe emodin, anthracene, aloetic acid, asam sinamat, asam krisophanat, eteral oil, dan resistanol	<ul style="list-style-type: none"> - Penghilang rasa sakit - Mengurangi racun - Senyawa antibakteri - Mempunyai kandungan antibiotic
Vitamin A	Berfungsi untuk oksigenasi jaringan tubuh, terutama kulit dan kuku
Vitamin B1, B2, B6, B12, C,E, Niacinamida, dan Kolin	Berfungsi untuk menjalankan fungsi tubuh secara normal dan sehat.
Enzim oksidase, amylase, katalase, lipase, dan protease	<ul style="list-style-type: none"> - Mengatur berbagai proses kimia dalam tubuh. - Menyembuhkan luka dalam dan luar
Enzim protease bekerja sama dengan glukomannan	Penghilang rasa nyeri saat luka.
Asam Krisofan	Mendorong penyembuhan kulit yang mengalami kerusakan
Mono dan polisakarida (Selulosa, glukosa, mannose, dan aldopentosa)	<ul style="list-style-type: none"> - Memenuhi kebutuhan metabolisme tubuh. - Berfungsi untuk memproduksi mukopolisakarida
Salisilat Mukopolisakarida	<ul style="list-style-type: none"> - Anti inflamasi dan menghilangkan rasa sakit - Memberi efek imonomodulasi

2.2.3. Manfaat Lidah Buaya

Lidah buaya mampu menyembuhkan penyakit sariawan (*stomatitis aphtous*) (Setiani *et al*, 2011) mencoba melakukan penelitian dengan mengoleskan lidah buaya pada responden berupa ibu PKK di Desa Ciburial, Bandung. Lidah buaya ini dapat menyembuhkan penyakit sariawan setelah dilakukan pengolesan selama kurang lebih tiga hari. Penyembuhan ini terjadi dikarenakan lidah buaya memiliki enzim bradykinase dan karboxypeptidase yang berperan sebagai antiinflamasi (Purbaya, 2006). Tingginya kadar lemak dalam darah juga dapat diatasi dengan lidah buaya. Sunarsih dan Dananjoyo (2010) mengujikan pemberian jus lidah buaya sebanyak 2-4 mL pada tikus yang hiperlipidemia selama 15 hari. Hasil yang ditunjukkan adalah adanya penurunan

kadar trigliserida secara bermakna. Penurunan ini terjadi karena kandungan antraquinon dan vitamin B dalam lidah buaya. Vitamin B (terutama B3 atau asam nikotinat) memproduksi VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*) yang berdampak pada menurunnya kadar trigliserid, sedangkan antraquinon memberikan efek laxantia dengan membentuk jel sehingga transport makanan di usus menjadi lebih cepat dan penyerapan lipid dapat dihambat (Ganiswara dkk., 2006).

2.2.4. Peran Lidah Buaya terhadap Penyembuhan Luka

Dua hormon yang diketahui dalam kandungan lidah buaya, yaitu *auxins* dan *gibberllins*. Keduanya berperan dalam penyembuhan luka dan efek anti inflammasi. *Lignin*, merupakan substansi *cellulose-based*, substansi yang mengandung kekuatan penetrasi dalam kemampuan penetrasi kulit dari lidah buaya, sehingga mempunyai kemampuan untuk membawa kandungan aktif yang lain masuk kedalam kulit untuk memelihara dermis. *Glycoprotein* menghasilkan aktivitas *proliferation-promoting* pada sel manusia dan meningkatkan penyembuhan luka dengan ditemukan sel proliferasi dan migrasi yang signifikan. Mukopolisakarida, salah satu yang terkandung dalam lidah buaya, berperan sangat penting sebagai *growth factor*. *Growth factor* ini berkontribusi dalam penyembuhan luka dengan menstimulasi fibroblas (*connectivetissue cells*) untuk memproduksi kolagen lebih banyak, dimana akan meningkatkan proses *remodeling* pada luka dan mengisi daerah luka. Bekerja secara sinergis mempertahankan suasana *moist* pada luka dan pada saat yang sama membawa oksigen untuk penetrasi ke dalam luka, menambah regenerasi sel. Ekstrak aloe juga menghambat produksi prostaglandin dan tromboksan dari *arachidonic acid* untuk mengurangi inflamasi (Saeed et al, 2003). Penetrasi ke dalam jaringan, lidah buaya akan mengurangi inflamasi dan meningkatkan aliran darah dengan cara menghambat sintesa vasokonstriktor tromboksan A2 yang kuat (Gallagher et al, 2003).

Lidah buaya banyak mengandung zat – zat aktif yang sangat bermanfaat dalam mempercepat penyembuhan luka. Karena mengandung antara lain flavonoid, tanin dan polifenol. Tanin mempercepat penyembuhan luka dengan beberapa mekanisme seluler yaitu membersihkan radikal bebas dan oksigen reaktif dan meningkatkan pembentukan pembuluh darah kapiler juga fibroblas (Sheikh *et al*, 2011). Sedangkan polifenol merupakan senyawa turunan fenol yang mempunyai aktivitas sebagai antioksidan (Anief, 1997).

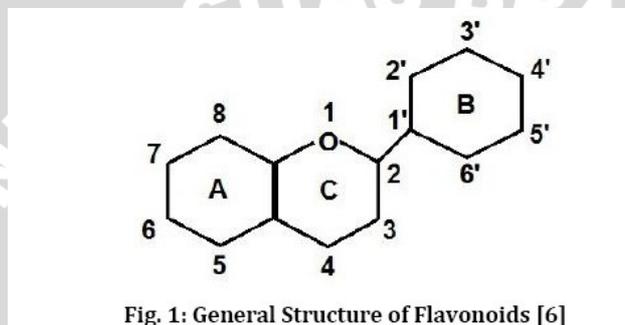
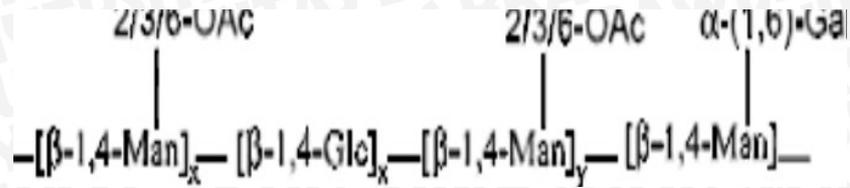


Fig. 1: General Structure of Flavonoids [6]

Gambar 2.3. Struktur Dasar Flavonoid (Sikawar *et al*, 2014)

Dalam lidah buaya ini flavonoid berfungsi sebagai antibakteri, antioksidan, dan dapat menghambat pendarahan pada kulit. Flavonoid diduga dapat memperpendek fase inflamasi dengan cara mengeliminasi reactive oxygen species (ROS) (Rasal *et al*, 2008), meningkatkan kadar enzim antioksidan dalam jaringan luka sehingga menghambat efek berantai radikal bebas (Thakur *et al*, 2011), serta efek antibakteri. Pada fase proliferasi dan remodelling jaringan, flavonoid pada lidah buaya berperan dalam meningkatkan vaskuler, meningkatkan sintesis kolagen (Patil *et al*, 2012), meningkatkan kekuatan serat kolagen (Thakur *et al*, 2011; Nayak *et al*, 2009), merangsang platelet derived growth factor (PDGF) yang berperan dalam merangsang dan mengatur migrasi fibroblas, mitogenik untuk fibroblas, sel otot polos dan sel endotel (Fitzpatrick, 2009). Semua proses ini akan meningkatkan kecepatan epitelisasi jaringan luka.



Gambar 2.4. Struktur kimia *acemannan*. (Diambil dari Talmadge, 2004)

Acemannan meningkatkan pelepasan makrofag, interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), *tumor necrotizing factor alpha* (TNF- α) dan interferon gamma (INF- γ) dalam dosis tertentu sesuai kebutuhan (Saeed *et al*, 2003). *Acemannan* mampu menurunkan *oxygen consumption*, meningkatkan angiogenesis dan meningkatkan sintesa kolagen pada daerah luka (Laura *et al*, 2002). Kadar oksigen yang menurun pada area luka akibat rusaknya pembuluh darah lama memicu makrofag untuk memproduksi endotelial mitogen dan faktor VEGF, kedua faktor ini menstimulasi proliferasi sel-sel endotel dan migrasi sel-sel endotel secara langsung. Faktor-faktor ini juga membuat pembuluh darah baru dapat bergerak menuju matriks yang sedang berkembang di area luka (Larjava, 2012).

Acemannan mengakselerasi penyembuhan luka dengan cara mempengaruhi proliferasi fibroblas dan menstimulasi ekspresi KGF-1 dan VEGF. *Acemannan* mempunyai kemampuan dalam menstimulasi hematopoiesis dan efek antioksidan. *Acemannan* juga mampu mengurangi inflamasi melalui sintesa prostaglandin dan meningkatkan infiltrasi leukosit (Ramamoorthy *et al*, 1996; Hamman, 2008). *Acemannan* berperan signifikan pada proses penyembuhan luka oral via induksi proliferasi fibroblas dan menstimulasi KGF-1, VEGF dan ekspresi kolagen tipe I (Jettanacheawchankit *et al*, 2009).

2.3 Sediaan Gel

Gel umumnya merupakan suatu sediaan semipadat yang jernih, tembus cahaya dan mengandung zat aktif, merupakan dispersi koloid mempunyai kekuatan yang disebabkan oleh jaringan yang saling berikatan pada fase terdispersi (Ansel, 1989).

Terbentuknya gel dengan struktur tiga dimensi disebabkan adanya cairan yang terperangkap, sehingga molekul pelarut tidak dapat bergerak. Sifat gel yang sangat khas (Lieberman et al, 1996), yaitu :

1. Dapat mengembang karena komponen pembentuk gel dapat mengabsorpsi larutan yang mengakibatkan terjadi penambahan volume.
2. Sineresis, suatu proses yang terjadi akibat adanya kontraksi dalam massa gel. Gel bila didiamkan secara spontan akan terjadi pengerutan dan cairan dipaksa keluar dari kapiler meninggalkan permukaan yang basah.
3. Bentuk struktur gel resisten terhadap perubahan atau deformasi atau aliran viskoelastis. Struktur gel dapat bermacam-macam tergantung dari komponen pembentuk gel.

Tingginya kandungan air dalam sediaan gel dapat menyebabkan terjadinya kontaminasi mikrobial yang secara efektif dapat dihindari dengan penambahan bahan pengawet. Untuk upaya stabilisasi dari segi mikrobial di samping penggunaan bahan-bahan pengawet seperti dalam balsam, khususnya untuk basis ini sangat cocok pemakaian metil dan propil paraben yang umumnya disatukan dalam bentuk larutan pengawet. Upaya lain yang diperlukan adalah perlindungan terhadap penguapan yaitu untuk menghindari masalah pengeringan. Oleh karena itu, untuk menyimpannya lebih baik menggunakan tube (Voigt, 1994).

2.4 Ulkus Traumatik

Ulkus traumatik merupakan lesi ulkus pada mukosa mulut yang disebabkan oleh trauma (Ariyawardana, 2014). Ulkus merupakan lesi yang terbentuk oleh kerusakan lokal dari jaringan epitelium. 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 (Anindita, 2013). Salah satu penyebab ulkus yang paling sering yaitu trauma. Prevalensi ulkus traumatik cukup tinggi dibandingkan lesi-lesi mulut lainnya. Penelitian yang dilakukan (Castellanos *et al.*, 2009) pada tahun 2005 di Meksiko terhadap 1000 orang menunjukkan prevalensi ulkus traumatik sebesar 40,24% (Cebeci *et al.*, 2008) dalam penelitiannya pada tahun 2005 di Turki mendapati prevalensi ulkus traumatik mencapai 30,47% (Delong & Burkhart, 2008).

2.4.1 Etiologi Ulkus Traumatik

Klasifikasi ulkus traumatik berdasarkan etiologi:

a. Trauma Mekanik

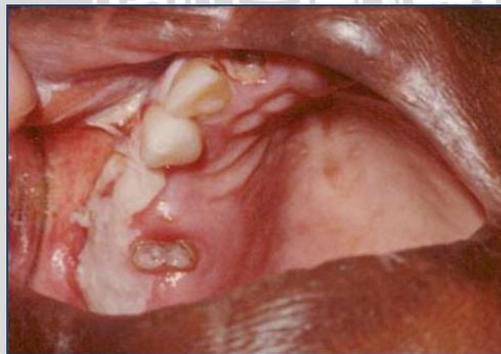
Trauma mekanik adalah penyebab paling umum. Disebabkan karena pemakaian gigi palsu, adanya jaringan lunak terjebak antara gigi, atau fisiologis trauma, dimana pasien memiliki kebiasaan menggigit pipi atau bibir (morsicatio buccalis atau labialis). Dapat juga disebabkan karena trauma *iatrogenic* yang diakibatkan oleh *instrumen rotary* atau pengangkatan *cotton roll* kering dari mukosa (Regezi *et al.*, 2008).



Gambar 2.5. Ulkus traumatik karena tergigit (Diambil dari Bruch, 2010).

b. Trauma Kimia

Beragam bahan kimia dan obat-obatan bersentuhan dengan mukosa mulut dan beberapa dari mereka dapat menyebabkan trauma mukosa karena sifat kaustik. Beberapa orang cenderung menggunakan bahan kimia tertentu sebagai obat untuk masalah mulut mereka seperti aspirin untuk meredakan sakit gigi. 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 (DeLong & Burkhart, 2008).



Gambar 2.6. Ulkus traumatik karena aspirin (Diambil dari Bruch, 2010).

c. Trauma Thermal dan Elektrik

Ulkus traumatik thermal diakibatkan karena makanan panas, terutama keju (pizza) dan tomat, sering terlihat di langit-langit dan lidah. Traumatik thermal sering ditemukan pada mukosa mulut karena hal tersebut sangat

umum. Lesi yang paling umum terjadi yang diakibatkan traumatik thermal yaitu di daerah lengkung palatal dan bagian anterior lidah (Regezi *et al*, 2008).



Gambar 2.7. Ulkus traumatik karena panas dari makanan (Diambil dari Neville, 2009).

Ulkus traumatik elektrik umumnya terjadi pada anak-anak. Suhu yang tinggi menyebabkan kerusakan parah pada jaringan mulut. Sebagian besar trauma elektrik terjadi karena menghisap atau mengunyah kabel listrik. Oleh karena itu, paling sering terjadi pada balita atau anak-anak prasekolah. Trauma ini pada orang dewasa sangat jarang. Trauma elektrik paling umum di daerah bibir, hangus dengan daerah kekuningan, dapat disertai sedikit atau tidak ada perdarahan dan diikuti oleh edema dalam waktu beberapa jam. Jaringan nekrosis mengelupas dan sembuh dengan jaringan parut (Regezi *et al*, 2008).



Gambar 2.8. Ulkus traumatik karena sengatan listrik (Diambil dari Neville, 2009).

2.4.2 Gambaran Klinis Ulkus Traumatik

Biasanya ulkus tunggal, dengan penyebab yang jelas (misalnya pinggiran gigi tiruan). Iritasi kronis dapat menyebabkan hiperplasia atau hiperkeratosis dari mukosa yang berdekatan, tapi indurasi yang meningkat kemungkinan mengalami keganasan (Regezi *et al*, 2008).

2.4.3 Perawatan

Menghilangkan faktor etiologi dan memberi resep obat kumur kloreksidin 0,2%. Pemeliharaan kebersihan mulut yang baik dan penggunaan benzydamine atau air hangat yang dicampur garam juga dapat membantu. Kebanyakan ulkus yang disebabkan faktor lokal sembuh spontan sekitar 1 minggu jika penyebabnya dihilangkan dan memberikan perawatan suportif. Biopsi diperlukan jika ada kemungkinan mengalami keganasan atau jika ulkus tidak sembuh-sembuh dalam waktu 3 minggu kemungkinan neoplasma atau gangguan serius lain (Lewis, 2009).

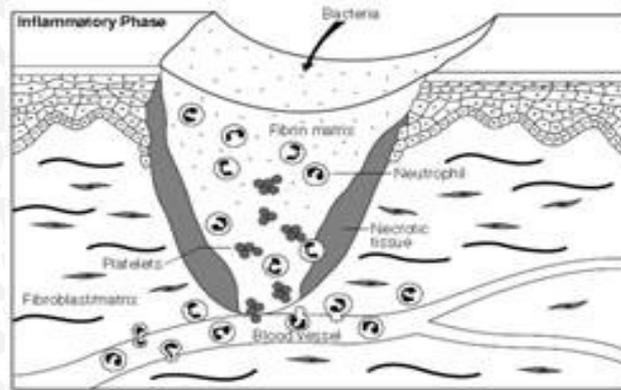
2.5 Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka adalah respon tubuh terhadap berbagai cedera dengan proses pemulihan yang kompleks dan dinamis yang menghasilkan pemulihan anatomi dan fungsi secara terus menerus (Joyce M. Black, 2006).

2.5.1 Fase Penyembuhan Luka

Fase inflamasi (*lag phase*)

Pada fase inflamasi terjadi proses hemostasis yang cepat dan dimulainya suatu siklus regenerasi jaringan (Lorenz, Longaker, 2006). Fase inflamasi dimulai segera setelah cedera sampai hari ke-5 pasca cedera. Tujuan utama fase ini adalah hemostasis, hilangnya jaringan yang mati dan pencegahan kolonisasi maupun infeksi oleh agen mikrobial patogen (Gurtner, 2007).



Gambar 2.9. Fase inflamasi (Diambil dari Gurtner, 2007. Grabb and Smith's Plastic Surgery, 6th ed.).

Komponen jaringan yang mengalami cedera, meliputi *fibrillar collagen* dan *tissue factor*, akan mengaktifasi jalur koagulasi ekstrinsik dan mencegah perdarahan lebih lanjut pada fase ini (gambar 2.8). Pembuluh darah yang cedera mengakibatkan termobilisasinya berbagai elemen darah ke lokasi luka. Agregasi platelet akan membentuk plak pada pembuluh darah yang cedera. Selama proses ini berlangsung, platelet akan mengalami degranulasi dan melepaskan beberapa *growth factor*, seperti *platelet-derived growth factor* (PDGF) dan *transforming growth factor- β* (TGF- β). Hasil akhir kaskade koagulasi jalur intrinsik dan ekstrinsik adalah konversi fibrinogen menjadi fibrin (Gurtner, 2007).

Berbagai mediator inflamasi yakni prostaglandin, *interleukin-1* (IL-1), *tumor necrotizing factor* (TNF), C5a, TGF- β dan produk degradasi bakteri seperti lipopolisakarida (LPS) akan menarik sel netrofil sehingga menginfiltrasi matriks fibrin dan mengisi kavitas luka. Migrasi netrofil ke luka juga dimungkinkan karena peningkatan permeabilitas kapiler akibat terlepasnya serotonin dan histamin oleh *mast cell* dan jaringan ikat. Netrofil pada umumnya akan ditemukan pada 2 hari pertama dan berperan penting untuk memfagositosis jaringan mati dan mencegah infeksi. Keberadaan netrofil yang berkepanjangan merupakan

penyebab utama terjadinya konversi dari luka akut menjadi luka kronis yang tak kunjung sembuh (Regan, Barbul, 2004; Gurtner, 2007).

Makrofag juga akan mengikuti netrofil menuju luka setelah 48-72 jam dan menjadi sel predominan setelah hari ke-3 pasca cedera. Debris dan bakteri akan difagositosis oleh makrofag. Makrofag juga berperan utama memproduksi berbagai *growth factor* yang dibutuhkan dalam produksi matriks ekstraseluler oleh fibroblas dan pembentukan neovaskularisasi. Keberadaan makrofag oleh karenanya sangat penting dalam fase penyembuhan ini (Gurtner, 2007).

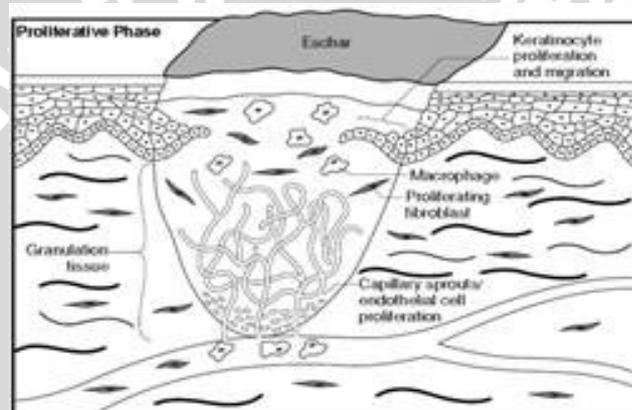
Limfosit dan *mast cell* merupakan sel terakhir yang bergerak menuju luka dan dapat ditemukan pada hari ke-5 sampai ke-7 pasca cedera. Peran keduanya masih belum jelas hingga saat ini (Gurtner, 2007).

Fase ini disebut juga *lag phase* atau fase lamban karena reaksi pembentukan kolagen baru sedikit, belum ada *tensile strength*, di mana pertautan luka hanya dipertahankan oleh fibrin dan fibronektin (Regan, Barbul, 2004).

Sel punca mesenkim akan bermigrasi ke luka, membentuk sel baru untuk regenerasi jaringan baik tulang, kartilago, jaringan fibrosa, pembuluh darah, maupun jaringan lain. Fibroblas akan bermigrasi ke luka dan mulai berproliferasi menghasilkan matriks ekstraseluler. Sel endotel pembuluh darah di daerah sekitar luka akan berproliferasi membentuk kapiler baru untuk mencapai daerah luka. Ini akan menandai dimulainya proses angiogenesis. Pada akhir fase inflamasi, mulai terbentuk jaringan granulasi yang berwarna kemerahan, lunak dan granuler. Jaringan granulasi adalah suatu jaringan kaya vaskuler, berumur pendek, kaya fibroblas, kapiler dan sel radang tetapi tidak mengandung ujung saraf (Anderson, 2005).

Fase proliferasi

Fase proliferasi berlangsung mulai hari ke-4 hingga hari ke-21 pasca cedera. Keratinosit yang berada pada tepi luka sesungguhnya telah mulai bekerja beberapa jam pasca cedera, menginduksi terjadinya reepitelialisasi. Pada fase ini matriks fibrin yang didominasi oleh platelet dan makrofag secara gradual digantikan oleh jaringan granulasi yang tersusun dari kumpulan fibroblas, makrofag dan sel endotel yang membentuk matriks ekstraseluler dan neovaskular (gambar 2.9) (Gurtner, 2007).



Gambar 2.10. Fase proliferasi (Diambil dari Gurtner, 2007. Grabb and Smith's Plastic Surgery. 6th ed.)

Faktor setempat seperti *growth factor*, sitokin, hormon, nutrisi, pH dan tekanan oksigen sekitar menjadi perantara dalam proses diferensiasi sel punca (Anderson, 2005). Regresi jaringan desmosom antar keratinosit mengakibatkan terlepasnya keratinosit untuk bermigrasi ke daerah luka. Keratinosit juga bermigrasi secara aktif karena terbentuknya filamen aktin di dalam sitoplasma keratinosit. Keratinosit bermigrasi akibat interaksinya dengan protein sekretori seperti fibronektin, vitronektin dan kolagen tipe I melalui perantara integrin spesifik di antara matriks temporer. Matriks temporer ini akan digantikan secara bertahap oleh jaringan granulasi yang kaya akan fibroblas, makrofag dan sel endotel. Sel tersebut akan membentuk matriks ekstraseluler dan pembuluh

darah baru. Jaringan granulasi umumnya mulai dibentuk pada hari ke-4 setelah cedera (Lorenz, Longaker, 2006).

Fibroblas merupakan sel utama selama fase ini dimana ia menyediakan kerangka untuk migrasi keratinosit. Makrofag juga akan menghasilkan *growth factor* seperti PDGF dan TGF- β yang akan menginduksi fibroblas untuk berproliferasi, migrasi dan membentuk matriks ekstraseluler. Matriks temporer ini secara bertahap akan digantikan oleh kolagen tipe III. Sel endotel akan membentuk pembuluh darah baru dengan bantuan protein sekretori VEGF, FGF dan TSP-1. Pembentukan pembuluh darah baru dan jaringan granulasi merupakan tanda penting fase proliferasi karena ketiadaannya pembuluh darah baru dan atau jaringan granulasi merupakan tanda dari gangguan penyembuhan luka. Setelah kolagen mulai menggantikan matriks temporer, fase proliferasi mulai berhenti dan fase *remodeling* mulai berjalan (Gurtner, 2007).

Faktor proangiogenik yang diproduksi makrofag seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *fibroblas growth factor* (FGF)-2, angiopietin-1 dan *thrombospondin* akan menstimulasi sel endotel membentuk neovaskular melalui proses angiogenesis. Hal yang menarik dari fase proliferasi ini adalah bahwa pada suatu titik tertentu, seluruh proses yang telah dijabarkan di atas harus dihentikan. Fibroblas akan segera menghilang segera setelah matriks kolagen mengisi kavitas luka dan pembentukan neovaskular akan menurun melalui proses apoptosis. Kegagalan regulasi pada tahap inilah yang hingga saat ini dianggap sebagai penyebab terjadinya kelainan fibrosis seperti jaringan parut hipertrofik (Gurtner, 2007).

Berbagai mediator atau sitokin yang turut berperan pada penyembuhan luka dapat dilihat pada tabel 2.2.

Tabel 2.2. Growth factors, sitokin dan molekul biologis aktif dalam penyembuhan luka (Diambil dari Gurtner, 2007. Grabb and Smth's Plastic Surgery. 6th ed)

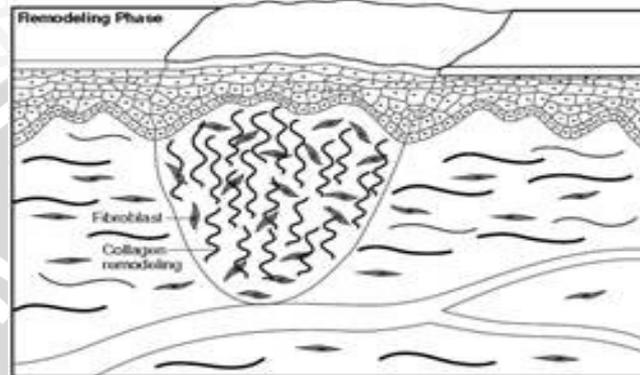
Nama	Singkatan	Sumber	Deskripsi
<i>Vascular endothelial growth factor</i>	VEGF	Sel endotel	Memicu angiogenesis.
<i>Fibroblast growth factor-2</i>	FGF-2	Makrofag, sel mast, sel endotel, limfosit T	Memicu angiogenesis. Menstimulasi migrasi dan pertumbuhan sel endotel.
<i>Keratinocyte growth factor</i>	KGF	Fibroblas	Mengontrol pertumbuhan dan maturasi keratinosit. Menginduksi sekresi epitel dan <i>growth factor</i> lain.
<i>Epidermal growth factor</i>	EGF	Platelet, makrofag	Menstimulasi sekresi kolagenase oleh fibroblas untuk <i>remodeling</i> matriks.
<i>Transforming growth factor-β</i>	TGF-β	Platelet, makrofag, sel T dan B, hepatosit, timosit, plasenta	Memicu angiogenesis. Sebagai <i>chemoattractant</i> , menginduksi ekspresi molekul adesi dan memicu molekul pro inflamasi yang menstimulasi migrasi leukosit dan fibroblas.
<i>Tumor necrotizing factor-α</i>	TNF-α	Makrofag, sel T dan B, <i>natural killer</i> (NK) cells	Menginduksi sintesa MMP. Meregulasi marginasi dan sitotoksitas leukosit PMN.
<i>Granulocyte colony-stimulating factor</i>	G-CSF	Sel stroma, fibroblas, sel endotel, limfosit	Menstimulasi proliferasi, <i>survival</i> , maturasi dan aktivasi granulosit.
<i>Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i>	GM-CSF	Makrofag, sel stroma, fibroblas, sel endotel, limfosit	Menstimulasi proliferasi, <i>survival</i> , maturasi dan aktivasi granulosit dan makrofag. Menginduksi <i>granulopotesis</i> .
<i>Interferon-α</i>	IFN-α	Makrofag, sel B dan T, fibroblas, sel epitel	Aktivasi makrofag, menghambat proliferasi fibroblas.
<i>Interleukin-1</i>	IL-1	Makrofag, keratinosit, sel endotel, limfosit, fibroblas, osteoblas	Peptida pro inflamasi. Menginduksi kemotaksis leukosit PMN, fibroblas dan keratinosit. Mengaktivasi leukosit PMN.
<i>Interleukin-4</i>	IL-4	Sel T, basofil, sel mast, sel stroma	Mengaktivasi proliferasi fibroblas. Menginduksi sintesa kolagen dan proteoglikan.
<i>Interleukin-8</i>	IL-8	Monosit, netrofil, fibroblas, sel endotel, keratinosit, sel T	Mengaktivasi leukosit PMN dan makrofag untuk memulai kemotaksis. Menginduksi marginasi dan maturasi keratinosit.
<i>Endothelial nitric oxide synthase</i>	eNOS	Sel endotel, neuron	Sintesis <i>nitric oxide</i> pada sel endotel.
<i>Inducible nitric oxide synthase</i>	iNOS	Netrofil, sel endotel	Sintesis <i>nitric oxide</i> oleh makrofag dan keratinosit basal.

Fase maturasi (*remodeling*)

Fase ketiga dan terakhir adalah fase *remodeling*. Selama fase ini jaringan baru yang terbentuk akan disusun sedemikian rupa seperti jaringan asalnya . Fase maturasi ini berlangsung mulai hari ke-21 hingga sekitar 1 tahun.

Fase ini segera dimulai segera setelah kavitas luka terisi oleh jaringan granulasi

dan proses reepitelialisasi usai. Perubahan yang terjadi adalah penurunan kepadatan sel dan vaskularisasi, pembuangan matriks temporer yang berlebihan dan penataan serat kolagen sepanjang garis luka untuk meningkatkan kekuatan jaringan baru. Fase akhir penyembuhan luka ini dapat berlangsung selama bertahun-tahun (gambar 2.10) (Gurtner, 2007).



Gambar 2.11. Fase remodeling (Diambil dari Gurtner, 2007. Grabb and Smith's Plastic Surgery, 6th ed).

Kontraksi dari luka dan *remodeling* kolagen terjadi pada fase ini. Kontraksi luka terjadi akibat aktivitas miofibroblas, yakni fibroblas yang mengandung komponen mikrofilamen aktin intraselular. Kolagen tipe III pada fase ini secara gradual digantikan oleh kolagen tipe I dengan bantuan *matrix metalloproteinase* (MMP) yang disekresi oleh fibroblas, makrofag dan sel endotel. Sekitar 80% kolagen pada kulit adalah kolagen tipe I yang memungkinkan terjadinya *tensile strength* pada kulit (Gurtner, 2007).

Keseimbangan antara proses sintesis dan degradasi kolagen terjadi pada fase ini. Kolagen yang berlebihan didegradasi oleh enzim kolagenase dan kemudian diserap. Sisanya akan mengerut sesuai tegangan yang ada. Hasil akhir dari fase ini berupa jaringan parut yang pucat, tipis, lemas dan mudah digerakkan dari dasarnya (Bisono, Puspongoro, 2007).

Kolagen awalnya tersusun secara tidak beraturan, sehingga membutuhkan *lysyl hydroxylase* untuk mengubah lisin menjadi hidroksilisine yang

dianggap bertanggung jawab terhadap terjadinya *cross-linking* antar kolagen. *Cross-linking* inilah yang menyebabkan terjadinya *tensile strength* sehingga luka tidak mudah terkoyak lagi. *Tensile strength* akan bertambah secara cepat dalam 6 minggu pertama, kemudian akan bertambah perlahan selama 1-2 tahun. Pada umumnya *tensile strength* pada kulit dan *fascia* tidak akan pernah mencapai 100%, namun hanya sekitar 80% dari normal (Marzoeki, 1993; Schultz, 2007).

Metaloproteinase matriks yang disekresi oleh makrofag, fibroblas dan sel endotel akan mendegradasi kolagen tipe III. Kekuatan jaringan parut bekas luka akan semakin meningkat akibat berubahnya tipe kolagen dan terjadinya *cross-linking* jaringan kolagen. Pada akhir fase *remodeling*, jaringan baru hanya akan mencapai 70% kekuatan jaringan awal (Gurtner, 2007).

2.5.2. Faktor Penghambat Penyembuhan Luka

Terdapat 2 (dua) faktor yang dapat menghambat penyembuhan yaitu:

a. Faktor Umum

Sintesis kolagen terganggu pada keadaan defisiensi vitamin C, zinc atau protein (khususnya asam amino yang mengandung sulfur) (Lawler, 2007). Status gizi pasien mempengaruhi proses penyembuhan. Pada pasien yang sangat kekurangan gizi, penyembuhan luka tidak optimal. Penyembuhan luka juga terhambat karena adanya benda asing atau jaringan nekrotik di dalam luka, adanya infeksi pada luka, dan immobilisasi status pendekatan tepi luka yang tidak sempurna. (Hariani, 2012)

b. Faktor Lokal

Faktor lokal seperti suplai darah buruk, infeksi persisten, retensi benda asing dan pengulangan trauma atau pergerakan setempat (Lawler, 2002). Luka dengan suplai darah yang buruk sembuh dengan lambat. Tepian luka yang sedang tumbuh merupakan suatu daerah yang aktivitas metaboliknya sangat tinggi. Dalam hal ini, hipoksia menghalangi mitosis dalam sel-sel epitel dan

fibroblas yang bermigrasi, sintesa kolagen, dan kemampuan makrofag untuk menghancurkan bakteri yang tercerna. Pasien yang mengalami kerusakan atau depresi sum-sum tulang (missal: akibat penyakit keganasan atau efek samping obat-obatan) tidak mampu memproduksi eksudat selular dengan fungsi normal dan sebagai akibatnya adalah rentan terhadap infeksi berat. Reaksi peradangan secara normal juga kurang efektif pada pasien imunodefisiensi karena fungsi leukosit dibantu oleh antibodi tertentu (Hariani, 2012).

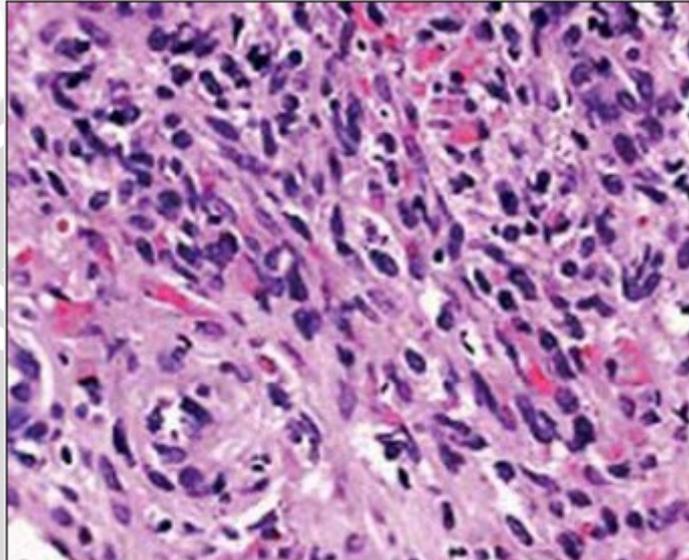
2.6 Fibroblas

Fibroblas (L. fibra, serat; Yunani: blatos, benih; Latin) adalah sel yang menghasilkan serat dan substansi dasar amorf jaringan ikat biasa. Pada saat sedang aktif menghasilkan substansi internal, sel ini memiliki juluran sitoplasma lebar atau tampak berbentuk kumparan. Sitoplasmanya yang banyak bersifat basofil dan anak intinya sangat jelas, yang menandakan adanya sintesis protein secara aktif. Fibroblas merupakan salah satu sel jaringan ikat dalam rongga mulut yang paling khas dan berperan penting dalam perkembangan dan pembentukan struktur jaringan (Sabiston, 2007).

2.6.1 Struktur Fibroblas

Fibroblas paling banyak terdapat dalam ligamen periodontal dan secara rapat memenuhi populasi, bentuknya gelondong atau disk flat (pipih) dan mempunyai inti yang panjang dan ovoid, serta banyak proses sitoplasmik yang panjangnya bervariasi. Struktur sitoplasmiknya berhubungan dengan fibroblas lain dalam jaringan penghubung manusia. Fibroblas membawa banyak vakuola sitoplasmik yang berisi serat-serat kolagen yang pendek dan enzim proteolytic, dimana bukti bahwa fibroblas juga turut serta dalam pembentukan badan serat melalui resorpsi dari kolagen yang telah dibentuk (Richard, 2009).

Fibroblas merupakan sel dengan bentuk tidak beraturan, agak gepeng dengan banyak cabang dan dari samping terlihat berbentuk gelondong atau fusiform. Sitoplasmanya bergranula halus dan mempunyai inti lonjong, besar di tengah dengan satu atau dua anak inti jelas (Sabiston, 2007).



Gambar 2.12. Struktur mikroskopis fibroblas pada jaringan ikat longgar dengan pengecatan hematoksilin-eosin. Pembesaran 400 kali. (Junqueira, 2007)

Pengamatan menggunakan mikroskop elektron menampakan aparat golgi secara jelas dan banyak sekali retikulum endoplasma kasar dalam fibroblas, terutama jika sel secara aktif memproduksi matrik, seperti pada proses penyembuhan luka. Aktin dan α -aktinin terletak di sekeliling sel dan miosin terdapat di seluruh sitoplasma. Fibroblas aktif lebih kecil dan lebih ovoid serta mempunyai sitoplasma asidofilik, nukleus lebih kecil, memanjang, dan lebih berwarna gelap (Sabiston, 2007).

2.6.2 Fungsi Fibroblas

Fibroblas adalah sel yang paling banyak terdapat dalam jaringan ikat, berfungsi menghasilkan serat dan substansi interseluler aktif amorf. Fibroblas merupakan sel induk yang berperan membentuk dan meletakkan serat-serat

dalam matrik, terutama serat kolagen. Sel ini mensekresi molekul tropokolagen kecil yang bergabung dalam substansi dasar membentuk serat kolagen. Kolagen akan memberikan kekuatan dan integritas pada semua luka yang menyembuh dengan baik (Ike, 2006).

Fibroblas merupakan sel yang menghasilkan serat-serat kolagen, retikulum, elastin, glikosaminoglikan, dan glikoprotein dari substansi interseluler amorf. Pada orang dewasa, fibroblas dalam jaringan mengalami perubahan. Mitosis hanya tampak jika organisme memerlukan fibroblas tambahan, yaitu jika jaringan ikat cedera. Fibroblas lebih aktif mensintesis komponen matriks sebagai respon terhadap luka dengan berproliferasi dan peningkatan fibrinogenesis. Oleh sebab itu, fibroblas menjadi agen utama dalam proses penyembuhan luka (Richard, 2009).

2.6.3 Peran Fibroblas pada Penyembuhan Luka

Pada saat jaringan mengalami jejas yang menyebabkan terbentuknya lesi atau perlukaan, maka proses penyembuhan luka tersebut merupakan fenomena yang kompleks dan melibatkan beberapa proses. Penyembuhan luka sebagai salah satu prototip dari proses perbaikan jaringan merupakan proses yang dinamis, secara singkat meliputi proses inflamasi, diikuti oleh proses fibrosis atau fibroplasia, selanjutnya remodeling jaringan dan pembentukan jaringan parut (Sabiston, 2007).

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

fibroblas serta deposisi ECM oleh fibroblas (Richard, 2009).

Pada proses inflamasi terjadi perubahan vaskuler yang mempengaruhi besar, jumlah, dan permeabilitas pembuluh darah dan perubahan seluler yang menyebabkan kemotaksis ke arah jejas setelah proses inflamasi berkurang, dilanjutkan dengan proses fibrosis tahap awal yaitu migrasi dan proliferasi di daerah jejas. Migrasi dan proliferasi fibroblas terutama dipacu oleh transforming growth factor- β (TGF- β), yaitu faktor pertumbuhan yang dihasilkan oleh jaringan granulasi yang terbentuk selama proses inflamasi. Migrasi dan peningkatan proliferasi fibroblas di daerah jejas akan meningkatkan sintesis kolagen dan fibronectin, serta peningkatan deposisi matriks ekstraselular (Mercandetti, 2007).

Pada tahap selanjutnya terjadi penurunan proliferasi sel endotel dan sel fibroblas, namun fibroblas menjadi lebih progresif dalam mensintesis kolagen dan fibronectin sehingga meningkatkan jumlah matriks ekstraselular yang berkurang selama inflamasi. Selain TGF- β , beberapa faktor pertumbuhan lain yang ikut mengatur proliferasi fibroblas juga membantu menstimulasi sintesis matriks ekstraselular. Pembentukan serabut kolagen pada daerah jejas merupakan hal yang penting untuk meningkatkan kekuatan penyembuhan luka. Sintesis kolagen oleh fibroblas dimulai relatif awal pada proses penyembuhan (hari ke 3-5) dan berlanjut terus sampai beberapa minggu tergantung ukuran luka. Menurut Soder & Saleh (2004), proliferasi fibroblas mencapai puncaknya pada hari ke-5 sampai ke-7.

Proses akhir dari penyembuhan luka adalah pembentukan jaringan parut, yaitu jaringan granulasi yang berbentuk spindel, kolagen, fragmen dari jaringan elastik dan berbagai komponen matriks ekstraselular. Jadi, pada saat jaringan mengalami perlukaan, maka fibroblas yang akan segera bermigrasi ke arah luka, berproliferasi dan memproduksi matriks kolagen dalam jumlah besar yang akan membantu mengisolasi dan memperbaiki jaringan yang rusak (Richard, 2009).

2.7 *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. Obat ini diindikasikan untuk pengobatan lesi inflamasi mulut dan lesi ulkusatif (Scully, 2008).

Secara mikroskopik, obat ini menghambat fenomena inflamasi dini yaitu edema, deposit fibrin, dilatasi kapiler, migrasi leukosit ke tempat radang dan aktivitas fagositosis. Selain itu juga dapat menghambat manifestasi inflamasi yang telah lanjut yaitu proliferasi kapiler dan fibroblas, pengumpulan kolagen dan pembentukan sikatriks (Tjahyadewi, 2008).

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 candidiasis oral (Scully, 2008).



Gambar 2.13. *Triamcinolone acetonide Cream 0,1%* (Diambil dari <http://vaxserve.com> , 2015)

2.8 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

2.8.1. Taksonomi

Kingdom : *Animalia*

Phylum : *Chordata*

Subphylum	: <i>Vertebrata</i>
Class	: <i>Mammalia</i>
Ordo	: <i>Rodentia</i>
Family	: <i>Muridae</i>
Genus	: <i>Rattus</i>
Spesies	: <i>Norvegicus</i>

(Priyambodo, 2005)

2.8.2. Biologi Tikus Putih

Kelebihan dari tikus putih sebagai binatang percobaan antara lain bersifat omnivora (pemakan segala), mempunyai jaringan yang hampir sama dengan manusia dan kebutuhan gizinya juga hampir sama dengan manusia. Selain itu dari segi ekonomi harganya murah, ukurannya kecil dan perkembangannya cepat. Tikus percobaan strain wistar yang dikembangkan secara luas sangat mudah menyesuaikan diri dengan lingkungannya. Makanan tikus juga mempunyai variasi dalam susunannya, sebagai contoh komposisinya meliputi: protein 20-25 %, karbohidrat 45-50%, serat 5%. Juga harus mengandung vitamin A, vitamin D, alfa tokoferol, asam linoleat, thiamin, riboflavin, panthothenat, biotin, serta mineral, phospor, magnesium, potasium, tembaga, iodin, besi dan timah. Setiap hari seekor tikus dewasa membutuhkan makanan antara 12-20 gr, serta minum air antara 20-45 ml, serta mineral, besi sebesar 35 mg/kg (Smith, 2007).

Data tentang fisiologi tikus putih (*Rattus norvegicus*, L.) menurut Smith (2007) antara lain:

Jangka hidup	: 2-3 tahun, ada yang dapat hidup selama 4 tahun
Produksi ekonomi	: 1 tahun
Kehamilan	: 20-22 hari
Umur saat disapih	: 21 hari
Umur ketika dewasa	: 40-60 hari

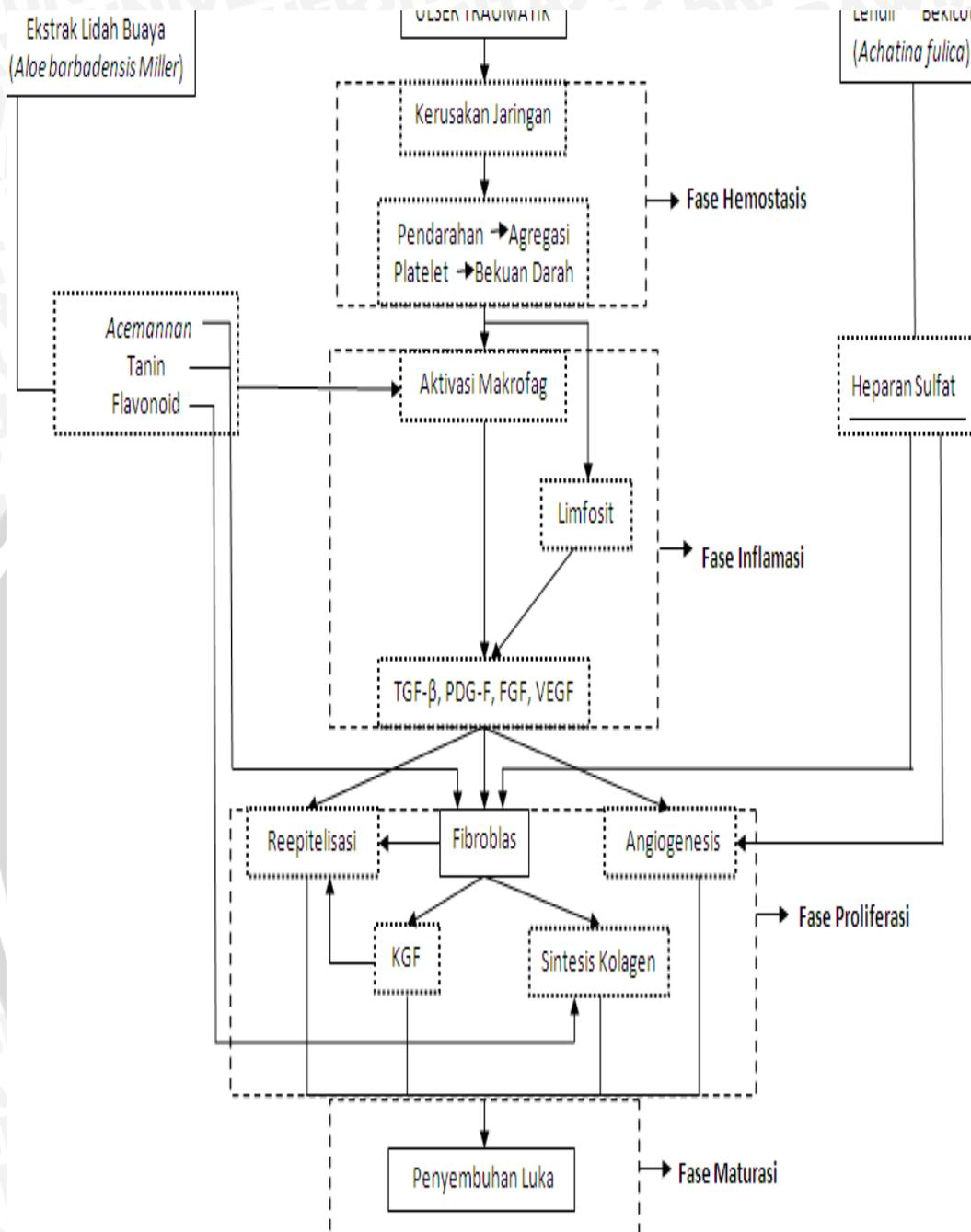
Berat lahir	: 5-6 gram
Volume darah	: 57-70 ml/gr
Sel darah merah	: 7,2-9,6 x 10 ⁶ /mm ³
Sel darah putih	: 5,0-13,0 x 10 ⁶ /mm ³
Trombosit	: 150-460 x 10 ³ /mm ³

Tikus putih jenis (*Rattus norvegicus*) sejak dulu sudah sering digunakan sebagai hewan uji laboratorium karena anatomi fisiologi dari organ-organ hewan tersebut sistematis kerjanya hampir sama dengan fungsi anatomi organ manusia (Smith, 2007).



Gambar 2.14. Tikus Putih (Diambil dari <http://isroi.wordpress.com>, 2015)

2.9 Kerangka Teori



Gambar 2.15. Kerangka Teori Penelitian

Keterangan:

□ : variabel yang diteliti

▭ : variabel yang tidak diteliti

→ : menstimulasi