

## BAB II

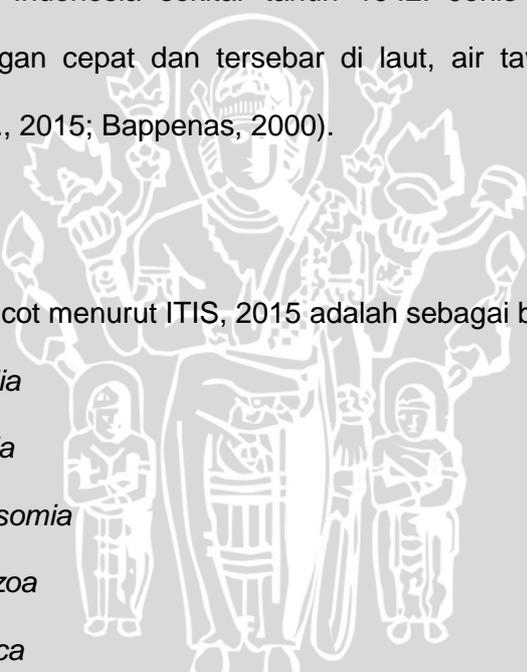
## TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Bekicot (*Achatina fulica*)

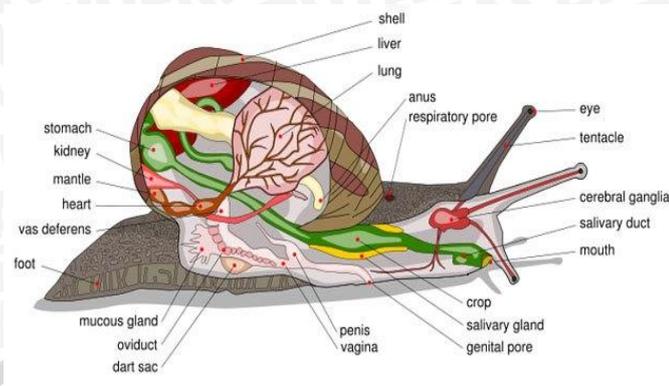
Bekicot adalah hewan lunak namun memiliki cangkang keras, termasuk dalam golongan *mollusca* dan kelas *gastropoda*. Bekicot berasal dari Afrika Timur dan masuk ke Indonesia sekitar tahun 1942. Jenis hewan ini dapat berkembang biak dengan cepat dan tersebar di laut, air tawar, dan dataran lembab (Turgeon, *et al.*, 2015; Bappenas, 2000).

## 2.1.1. Taksonomi

Taksonomi bekicot menurut ITIS, 2015 adalah sebagai berikut :



Kingdom	: <i>Animalia</i>
Subkingdom	: <i>Bilateria</i>
Infrakingdom	: <i>Prostosomia</i>
Superfilum	: <i>Lophozoa</i>
Filum	: <i>Mollusca</i>
Kelas	: <i>Gastropoda</i>
Ordo	: <i>Stylommatophora</i>
Famili	: <i>Achatinidae</i>
Sub famili	: <i>Achatininae</i>
Genus	: <i>Achatina</i>
Subgenus	: <i>Lissachatina</i>
Species	: <i>Achatina fulica</i>



Gambar 2.1 : Anatomi dan Morfologi Bekicot (*Achatina fulica*) (Colling, 2005)

### 2.1.2. Morfologi

Bekicot (*Achatina fulica*) memiliki sebuah cangkang sempit berbentuk kerucut yang panjangnya dua kali lebar tubuhnya dan terdiri dari 7-9 ruas lingkaran (paling banyak 10 ruas lingkaran) ketika umurnya telah dewasa. Cangkang bekicot umumnya memiliki warna coklat kemerahan dengan corak vertikal berwarna kuning tetapi pewarnaan dari spesies tersebut tergantung pada keadaan lingkungan dan jenis makanan yang dikonsumsi. Bekicot dewasa panjangnya dapat mencapai 20 cm, tetapi rata-rata panjangnya sekitar 5-10 cm dengan diameter sekitar 12cm. Sedangkan berat rata-rata bekicot kurang lebih adalah 32 gram. Rentang hidup bekicot sekitar 3-5 tahun, tetapi mungkin dapat hidup hingga 9 tahun (Cooling, 2005; Prasad, *et al.*, 2004). Bekicot menghasilkan suatu lendir atau mucus yang disekresikan dari glandula podal yang banyak

terdapat di otot perut bekicot, lendirnya mempunyai kekentalan yang berbeda-beda, berwarna jernih, berbau khas, dan tidak memiliki rasa (Berniyati, 2007).

Bekicot memakan tumbuhan, hewan, lumut, jamur, dan alga. Bekicot juga dianggap sebagai parasit karena mengambil nutrisi dari taman-tanaman pangan dan hias dan kemudian menyebabkan kerusakan serius pada tanaman tersebut (Neehall, 2004).

### 2.1.3. Asal-usul dan Daerah Distribusi

Bekicot berasal dari Afrika Timur, tersebar keseluruhan dunia dalam waktu relatif singkat, karena berkembang biak dengan cepat. Bekicot tersebar sampai di kepulauan Mauritius, Bangladesh, Fiji, China, Japan, Kiribati, New Zealand, Palau, Papua New Guinea, Philliphines, Samoa, Solomon Island, Sri Lanka, Vunuatu, Vietnam, India, Malaysia, dan Indonesia. Bekicot sejak tahun 1933 telah ada disekitar Jakarta, sumber lain menyatakan bahwa bekicot jenis *Achatina fulica* masuk ke Indonesia pada tahun 1942 (masa pendudukan Jepang). Sampai saat ini, bekicot jenis *Achaita fulica* banyak terdapat di Pulau Jawa (Bappenas, 2000).

### 2.1.4. Habitat

Bekicot (*Achatina fulica*) umumnya ditemukan di negara-negara dengan iklim tropis yang lembab dan hangat. Spesies ini seringkali muncul di daerah-daerah pertanian, wilayah pesisir dan lahan basah, hutan, zona riparian, tanah semak, dan juga dapat ditemukan didaerah perkotaan. Bekicot lebih suka bertempat pada dataran rendah yang panas dan beriklim hangat. Jika sedang dala musim dingin, bekicot menghabiskan waktunya untuk menjadi dorman dan tidak aktif (Prasad, *et al.*, 2004).

Bekicot (*Achatina fulica*) akan tetap aktif pada suhu 9°C hingga 29°C, dan mampu bertahan hidup pada suhu hingga mencapai 2°C dengan cara hibernasi dan juga dapat bertahan hidup pada suhu mencapai 30°C dengan cara dorman/aktivasi. Bekicot aktif pada malam hari dan seringkali menghabiskan semua aktivitas dengan terkubur didalam tanah. Bekicot mudah beradaptasi pada iklim dingin maupun panas dan berhibernasi 10-15cm jauh didalam tanah yang lunak selama kondisi kurang menguntungkan dan dapat bertahan selama 1 tahun (Prasad, *et al.*, 2004).

#### 2.1.5. Sifat dan Khasiat Bekicot

Bekicot (*Achatina fulica*) 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 (Udofia, 2009). Lendir bekicot memberikan reaksi positif terhadap pengujian kandungan protein yang berperan dalam regenerasi sel dan pertumbuhan, diantaranya adalah asam amino dan enzim. Protein dapat berfungsi dan berperan dalam pertumbuhan, pertahanan, fungsi tubuh dan sebagai fungsi protektif yaitu 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 (Ernawati, 1994; Ali, 2009).

Bekicot (*Achatina fulica*) secara turun-temurun telah digunakan sebagai salah satu bahan yang digunakan sebagai pengobatan tradisional. Penyembuhan dengan lendir bekicot bisa menjadi salah satu alternatif karena mudah dalam penggunaan, daya sebarinya pada kulit baik, tidak menyumbat pori-pori kulit, juga memiliki efek antibakteri. Diketahui, bekicot dapat digunakan

sebagai obat penyembuh luka ringan, penyakit kuning, penyakit kulit, dan gingivitis. Serta lendirnya digunakan untuk mengurangi rasa sakit gigi yaitu dengan cara mengamplikasikan secara langsung lendir bekicot pada gigi yang sakit dengan bantuan kapas. 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 (Ernawati, 1994; Ali, 2009).

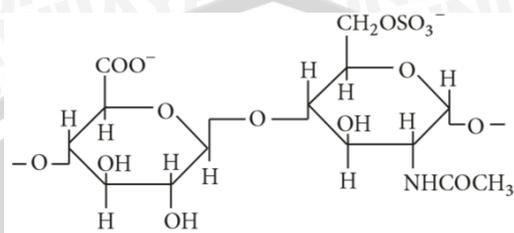
Lendir bekicot mengandung glikokonjugat kompleks, yaitu glikosaminoglikan dan proteoglikan. Molekul-molekul tersebut disusun dari gula sulfat atau karbohidrat, protein globuler terlarut, asam urat, oligoelemen (tembaga, seng, kalsium dan besi). Glikosaminoglikan dan proteoglikan merupakan pengontrol aktif fungsi sel, berperan pada interaksi matriks sel, proliferasi fibroblas, spesialisasi dan migrasi, serta secara efektif mengontrol fenotip seluler (Dewi, 2010).

Glikokonjugat utama pada lendir bekicot yaitu glikosaminoglikan yang disekresi oleh granula–granula yang terdapat di dalam tubuh bekicot dan terletak di permukaan luar. Glikosaminoglikan yang terisolasi dari bekicot (*Achatina fulica*) ini terkait dengan golongan *heparin* dan *heparan sulfat* (Kim *et al.*, 1996; Sen *et al.*, 2012).

## 2.2. *Heparan Sulfate*

*Heparan sulfat* merupakan salah satu dari golongan glikosaminoglikan yang mempunyai struktur paling kompleks dari seluruh glikosaminoglikan. *Heparan sulfat* ditemukan menempel pada badan protein dan dapat ditemukan pada kompartemen seluler yang berbeda. *Heparan sulfat* tersebar secara bebas pada permukaan spesies vertebrata dan invertebrata. *Heparan sulfat*

terdiri dari unit disakarida berupa *glucuronic acid* dan *N-acetylglucosamine residu* dengan struktur skematik [ $\rightarrow 4\text{GlcA}\beta 1 \rightarrow \text{GlcNac}\alpha 1 \rightarrow$ ] (Blich *et al.*, 2013; Lucile, 1999; Dreyfus *et al.*, 2009).



Gambar 2.2 : Heparan Sulfate (Olczyk *et al.*, 2015)

Fungsi biologis dari *Heparan sulfate* diketahui mempunyai peran yang penting dalam regulasi interaksi antar sel, dan interaksi antara sel dan matriks ekstraseluler. Dalam fase penyembuhan luka (*wound healing*), pertumbuhan awal dari *heparan sulfate* sangat penting pada tahap awal perbaikan jaringan, berupa :

- a. *Heparan sulfate* mempunyai peranan penting dalam memberikan sinyal kimia (*chemical signaling*) dalam setiap aktivitas yang mencegah dan meregulasi aktivitas *heparin-binding growth factor*, *proteolytic enzyme*, dan *protease inhibitors*.
- b. *Heparan sulfate* meningkatkan rekrutmen sel inflamasi dan menurunkan peran neutrofil melalui *L-selectin mediated cell adhesion*.
- c. *Heparan sulfate* sebagai pengikat dan penyimpan (*reservoir*) faktor pertumbuhan yang berguna dalam proses penyembuhan luka. Seperti, Hb-EGF yang dapat berperan sebagai agen mitogenic bagi fibroblas, sel otot polos, dan sel epitelial. *Heparan sulfate* berinteraksi dengan *Hepatocyte Growth Factor* (HGF) yang meregulasi pertumbuhan, kematian, dan morfogenesis sel epitel atau sel endotelial dan menstimulasi perbaikan sel epitel yang telah rusak dan juga

neovaskularisasi. *Heparan sulfat* juga mempengaruhi *Growth Factor* Fibroblas (bFGF) yang berfungsi untuk proliferasi sel, diferensiasi, transduksi sinyal, dan angiogenesis (Olczyk *et al.*, 2015).

- d. Aktivitas *heparan sulfat* berkorelasi dengan potensial metastatik dari sel-derivasi tumor dan meningkatkan *remodelling* dari matriks ekstraseluler (ECM) (Blich *et al.*, 2013; Lucile, 1999).

Dalam interaksinya dengan makrofag, diketahui *heparan sulfat* mempunyai hubungan yang kompleks dengan makrofag berkaitan dengan fungsinya yang saling mempengaruhi satu sama lain. *Heparan sulfat* selain dapat meningkatkan rekrutmen sel makrofag ke pusat jaringan setelah terjadi perlukaan, *heparan sulfat* juga dapat meningkatkan aktivasi sel makrofag dan meningkatkan produk yang dihasilkan oleh sel makrofag seperti sitokindan meningkatkan level *interleukin-1 $\alpha$* , *interleukin-1 $\beta$* , *Tumor Necrosis Factor* (TNF) yang berfungsi untuk aktivasi sel fibroblast dan epitelisasi jaringan. Selain itu juga menyebabkan peningkatan pembentukan *Nitric Oxide* (NO). Diketahui bahwa pada sel makrofag juga memperlihatkan adanya aktivitas *heparan sulfat* yang tinggi yang apa dideteksi baik didalam ataupun diluar sel makrofag (Blich *et al.*, 2013; Lucile, 1999).

### **2.3. Pencabutan Gigi**

#### **2.3.1. Definisi Pencabutan Gigi**

Pencabutan gigi adalah tindakan yang sering dilakukan dalam bidang kedokteran gigi. Menurut Riset Kesehatan Daerah 2007 menunjukkan jumlah penduduk menumpatkan gigi yang karies sangat rendah yaitu hanya 1,5%. Sebesar 74,8% penduduk mengalami keterlambatan penanganan pada gigi yang

karies sehingga harus memerlukan pencabutan. Pencabutan gigi atau ekstraksi gigi adalah tindakan dimana dokter gigi mengambil utuh suatu gigi atau sisa akar gigi dari dalam soket yang meninggalkan suatu lubang dalam tulang alveolar yang disebut dengan soket gigi. Tindakan pencabutan gigi yang ideal adalah pencabutan gigi tanpa rasa sakit atau dengan trauma minimal pada jaringan pendukung gigi sehingga bekas pencabutan dapat sembuh sempurna dan tidak terdapat masalah prostetik pasca operasi (Harty dan Ongston, 1995; Howe, 1997; Courthard, 2003).

Beberapa keadaan yang mengindikasikan tindakan pencabutan gigi diantaranya adalah persistensi gigi sulung, gigi supernumerari, dan gigi berdesakan parah, penyakit periodontal yang parah, karies yang parah, nekrosis pulpa, dll. Dan beberapa keadaan yang mengkontraindikasikan pencabutan adalah kelainan jantung, kelainan darah (pasien yang mengidap kelainan darah seperti leukemia, *haemorigic purpura*, *haemophilia* dan anemia) , diabetes melitus tidak terkontrol sangat mempengaruhi penyembuhan luka, dll.

Pencabutan gigi dapat menimbulkan perlukaan pada jaringan disekitar disekitar soket. Pencabutan gigi tidak hanya merusak gingiva, melainkan juga dapat merobek pembuluh darah dan jaringan periodontal. Adanya kerusakan jaringan yang parah dapat menyebabkan reaksi peradangan yang lama yang disebut dengan radang kronis. Sel-sel dari pembuluh darah terutama sel makrofag, limfosit, dan sel plasma jumlahnya akan meningkat disebut dengan leukositosis dalam pembuluh darah perifer (Robbins *et al.*, 2007).

### 2.3.2. Prosedur Pencabutan Gigi

Tindakan pencabutan gigi dibagi menjadi dua tahapan, pertama adalah *preliminary movement* yaitu suatu tindakan untuk merusak *attachment*

periodontal dan memperbesar soket gigi. Tahapan berikutnya adalah *second movement*, yaitu proses lanjut dari dilatasi soket dan penarikan gigi. Tindakan penarikan gigi dipengaruhi oleh akar gigi dan morfologi tulang disekitarnya. Instrumen ekstraksi gigi adalah *elevator*, *luxator*, *forcep*, dan *peritome* (Courthand, 2003).

## 2.4. Luka

### 2.4.1. Definisi Luka

Luka didefinisikan sebagai kerusakan pada jaringan tubuh oleh karena adanya jejas baik fisik maupun kimia yang dapat menyebabkan gangguan kontinuitas yang normal dari struktur jaringan dalam tubuh. Jejas fisik yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan antara lain : trauma oleh benda tajam atau tumpul, insisi, temperatur yang ekstrim, radiasi, dan obstruksi aliran darah. Sedangkan jejas kimia seperti *aspirin burn* dan *phenol burn* (Samsuhidayat, 1997).

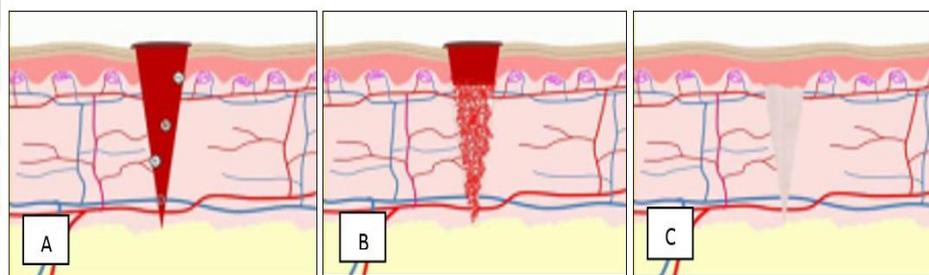
Luka pada jaringan tubuh makhluk hidup dapat dimungkinkan menjadi salah satu media bagi mikroba patogen untuk berkembang biak, dan pada akhirnya akan menginfeksi luka tersebut. Tubuh memiliki kemampuan untuk menghilangkan atau menghambat proses infeksi tersebut dengan tujuan untuk mempertahankan keutuhan jaringan. Tubuh memiliki seluler dan biokimia untuk memperbaiki integritas jaringan dan kapasitas fungsional akibat adanya luka yang biasa disebut dengan proses *wound healing* (Permatasari,dkk., 2012).

#### 2.4.2. Proses Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka merupakan suatu proses kompleks berupa pergantian sel-sel jaringan yang telah mati dengan sel-sel jaringan yang masih hidup (Robbins *et al.*, 2007). Proses penyembuhan luka terjadi akibat adanya respon seluler dan biokimia secara langsung terhadap keutuhan dan fungsi jaringan. Respon tersebut bergantung terhadap tipe jaringan dan kerusakan jaringan yang terlibat.

- Respon regenerasi jaringan akan menghasilkan jaringan dengan fungsi dan strukturnya yang sama dengan jaringan asalnya.
- Respon reparasi jaringan akan menghasilkan jaringan baru yang memiliki fungsi dan struktur yang berbeda dengan jaringan asalnya (Kumar, 2007).

Pada dasarnya penyembuhan luka ditandai dengan terjadinya proses pemecahan atau katabolik dan proses pembentukan atau anabolik. Pada proses penyembuhan luka, elemen yang berbeda secara kontinyu dan bersamaan bekerja secara terintegrasi, tetapi untuk keperluan deskriptif dapat dibagi kedalam 3 fase yang saling tumpang tindih yaitu fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase maturasi (Nugroho, 2005).



Gambar 2.3. : A.Fase inflamasi. B.Fase proliferasi. C.Fase maturasi (Yusuf, 2014)

a. Fase Inflamasi

Fase inflamasi mulai terjadinya luka sampai hari ke-3 atau ke-5 setelah terjadinya luka. Fase inflamasi adalah adanya respon vaskuler kompleks dan seluler yang terjadi akibat perlukaan yang terjadi pada jaringan ikat. Pada fase inflamasi (fase substrat, fase eksudatif) terjadi dua respon mekanisme pertahanan tubuh yaitu respon vaskuler dan seluler.

Respon vaskuler adalah respon yang pertama kali terjadi setelah adanya perlukaan. Ketika terjadi perlukaan, hal pertama yang terjadi adalah pembentukan *epinephrine* yang berfungsi untuk minimalisasi perdarahan. Kerusakan pembuluh darah akan menyebabkan keluarnya trombosit yang berfungsi untuk hemostasis. Trombosit akan menutupi vaskuler yang terbuka dengan cara membentuk bekuan darah (*clot formation*) dan juga mengeluarkan substansi vasokonstriksi yang mengakibatkan pembuluh darah kapiler vasokonstriksi, selanjutnya terjadi penempelan sel-sel endotel yang akan menutup pembuluh darah sehingga perdarahan akan berhenti. Komponen hemostasis ini akan melepaskan dan mengaktifkan sitokin yang meliputi *Epidermal Growth Factor* (EGF), *Insulin-like Growth Factor* (IGF), *Platelet-derived Growth Factor* (PDGF) dan *Transforming Growth Factor beta* (TGF- $\beta$ ) yang berperan untuk terjadinya kemotaksis neutrofil, makrofag, mast sel, sel endotelial dan fibroblas.

Respon seluler terjadi saat 12-16 jam setelah terjadi perlukaan, ditandai dengan munculnya sejumlah besar sel Leukosit *Polimorphonuclear* (PMN) terutama sel Neutrofil ke pusat luka. Yang pertama kali terjadi adalah agregat trombosit akan mengeluarkan mediator inflamasi *Transforming Growth Factor beta 1* (TGF  $\beta_1$ ) yang akan mengaktifasi fibroblas untuk mensintesis kolagen.

Periode ini hanya berlangsung 5-10 menit, dan setelah itu akan terjadi vasodilatasi kapiler, adanya substansi vasodilator diantaranya histamin, serotonin dan sitokin. Histamin menyebabkan vasodilatasi juga mengakibatkan meningkatnya permeabilitas vena, sehingga cairan plasma darah keluar dari pembuluh darah dan masuk ke daerah luka, dan secara klinis terjadi edema jaringan dan keadaan lokal lingkungan tersebut asidosis (asam).

Sel PMN terutama neutrofil adalah sel pertama yang menuju ke daerah luka. Fungsi neutrofil adalah melakukan fagositosis benda asing, sisa jaringan, dan bakteri di daerah luka selama tiga hari dan kemudian akan digantikan oleh sel makrofag yang berperan lebih besar jika dibanding dengan neutrofil pada proses penyembuhan luka (Kumar, 2007; Mast, 2000; Yusuf, 2014).

Makrofag merupakan sel utama dan inti pada inflamasi kronik. Makrofag merupakan sel turunan dari monosit yang bersirkulasi, terbentuk karena proses kemotaksis dan migrasi. Makrofag muncul pertama 48-96 jam setelah terjadi perlukaan dan mencapai puncaknya pada hari ketiga dan menetap pada luka sampai proses penyembuhan luka berjalan dengan sempurna. Fungsi makrofag disamping fagositosis adalah sintesa kolagen, pembentukan jaringan granulasi bersama-sama dengan fibroblas, memproduksi *growth factor* yang berperan pada reepitelisasi dan angiogenesis (Kumar, 2007).

Setelahnya disusul dengan kemunculan sel Limfosit-T dengan jumlah bermakna pada hari ke-5 dan mencapai puncaknya pada hari ke-7. Makrofag dan limfosit-T penting keberadaannya pada penyembuhan luka normal. Pedoman/parameter bahwa fase inflamasi ditandai dengan adanya: eritema, suhu meningkat, edema dan rasa sakit yang berlangsung sampai hari ke-3 atau hari ke-4 (Kumar, 2007).

b. Fase Proliferasi

Yang terjadi pada fase proliferasi atau fase fibroplastik adalah epitelisasi, angiogenesis, pembentukan jaringan granulasi, dan deposisi kolagen (Rosenberg, 2006). Merupakan fase yang terjadi pada hari ke 2–21 setelah terjadi perlukaan yang ditandai dengan proliferasi jaringan granulasi pada daerah luka. Jaringan granulasi merupakan kombinasi dari elemen seluler termasuk fibroblas, kapiler, fibronektin, dan asam hyaluronik.

Fibroblas muncul pertama kali secara bermakna pada hari ke-3 dan mencapai puncaknya pada hari ke-7. Peningkatan jumlah fibroblas pada daerah luka merupakan kombinasi dari proliferasi dan migrasi. Peran fibroblas sangat besar pada proses perbaikan, yaitu menghasilkan produk struktur protein yang akan digunakan selama proses rekonstruksi jaringan (Kumar, 1999). Sesudah terjadi luka, fibroblas akan aktif bergerak dari jaringan sekitar luka ke dalam daerah luka, kemudian akan berkembang (proliferasi) serta mengeluarkan beberapa substansi (kolagen, *elastin*, asam hyaluronik, fibronektin, dan proteoglikan) yang berperan dalam membangun (rekonstruksi) jaringan baru. Rekrutmen dan stimulan Fibroblas dikendalikan banyak faktor pertumbuhan, meliputi faktor pertumbuhan yang berasal dari trombosit (PDGF), *Basic Fibroblast Growth Factor* (bFGF), dan *Tumor Growth Factor* beta (TGF)- $\beta$ , faktor pertumbuhan ini dihasilkan oleh sel radang (Kumar, 2007).

Kolagen pertama kali dideteksi pada hari ke-3 setelah terjadi perlukaan dan meningkat sampai minggu ketiga. Kolagen terus menumpuk sampai tiga bulan lamanya. Fungsi kolagen yang lebih spesifik adalah membentuk cikal bakal jaringan baru (*connective tissue matrix*) dan dengan dikeluarkannya subtrat oleh fibroblas, memberikan tanda bahwa makrofag, pembuluh darah baru dan juga

fibroblas sebagai satu kesatuan unit dapat memasuki kawasan luka. Sejumlah sel dan pembuluh darah baru yang tertanam di dalam jaringan baru tersebut disebut sebagai jaringan granulasi (Kumar, 1999).

Angiogenesis suatu proses pembentukan pembuluh kapiler baru didalam luka, mempunyai arti penting pada tahap proliferasi proses penyembuhan luka. Revaskularisasi luka terjadi secara bersamaan dengan fibroplasia. Pada fase ini fibroplasia dan angiogenesis merupakan proses terintegrasi dan dipengaruhi oleh substansi yang dikeluarkan oleh platelet dan makrofag (*growth factors*). Tunas kapiler tumbuh dari pembuluh darah yang berdekatan dengan luka. Pada hari ke-2, sel endotel pembuluh darah mulai bermigrasi sebagai respon stimulasi angiogenik. Sitokin merupakan stimulan potensial pada neovaskularisasi, termasuk *Acidic Fibroblas Growth Factor (a-FGF)*, *Epidermal Fibroblas Growth Factor (eFGF)*, *Basic Fibroblast Growth Factor (b-FGF)*, *Tumor Growth Factor (TGF)  $\alpha$  dan  $\beta$*  dan *Insulin-like Growth Factor (ILGF)* (Kumar, 1999).

Proses selanjutnya adalah epitelisasi, dimana fibroblas mengeluarkan *Keratinocyte Growth Factor (KGF)* yang berperan dalam stimulasi mitosis sel epidermal. Epitelisasi terjadi beberapa jam setelah terjadinya luka. Keratinisasi akan dimulai dari pinggir luka dan akhirnya membentuk *barrier* yang menutupi permukaan luka. Epidermis segera mendekati tepi luka dan menebal dalam 24 jam setelah terjadinya luka. Ketika setelah terbentuk jembatan, sel epitel berubah bentuk menjadi lebih kolumnar dan meningkat aktivitas mitotiknya. Proses re-epitelisasi sempurna terjadi kurang dari 48 jam pada luka sayat yang tepinya saling berdekatan dan memerlukan waktu lebih panjang pada luka defek lebar (Kumar, 2007).

Dengan sintesa kolagen oleh fibroblas, pembentukan lapisan dermis ini akan disempurnakan kualitasnya dengan mengatur keseimbangan jaringan granulasi dan dermis. Untuk membantu jaringan baru tersebut menutup luka, fibroblas akan merubah strukturnya menjadi *myofibroblast* yang mempunyai kapasitas melakukan kontraksi pada jaringan. Fungsi kontraksi akan lebih menonjol pada luka dengan defek luas dibandingkan dengan defek luka minimal. Fase proliferasi akan berakhir jika epitel dermis dan lapisan kolagen telah terbentuk, terlihat proses kontraksi dan akan dipercepat oleh berbagai *growth factor* yang dibentuk oleh makrofag dan platelet (Kumar, 2007).

c. Fase Maturasi

Fase ini dimulai pada minggu ketiga setelah perlukaan dan berakhir sampai kurang lebih 1-1,5 tahun. Tujuan dari fase maturasi adalah menyempurnakan terbentuknya jaringan baru menjadi jaringan penyembuhan yang kuat dan bermutu. Pada awalnya matrik ekstraseluler kaya akan fibronectin. Terjadi migrasi sel substratum dan pertumbuhan kearah dalam dan terjadi penumpukan kolagen oleh fibroblas. Kolagen akan berkembang cepat menjadi faktor utama pembentuk matriks ekstraseluler. Kolagen muda (*gelatinous collagen*) yang terbentuk pada fase proliferasi akan berubah menjadi kolagen yang lebih matang, yaitu lebih kuat dan struktur yang lebih baik (proses *re-modelling*). Serabut kolagen pada permulaan terdistribusi acak membentuk persilangan dan beragregasi menjadi bundel fibril yang secara perlahan menyebabkan pertumbuhan jaringan dan meningkatkan kekuatan dan kekakuan jaringan. Kekuatan dari jaringan parut akan mencapai puncaknya pada minggu kesepuluh setelah perlukaan. Bagaimanapun, kekuatan akhir luka tetap lebih lemah

dibandingkan dengan kulit utuh, dengan tahanan maksimal jaringan paru hanya 72% dari kulit utuh (Mast, 2000).

Untuk mencapai penyembuhan yang optimal diperlukan keseimbangan antara kolagen yang diproduksi dengan yang dipecahkan (*remodelling* kolagen). Kolagen yang berlebihan akan terjadi penebalan jaringan parut atau *hypertrophic scar*, sebaliknya produksi yang berkurang akan menurunkan kekuatan jaringan parut dan luka akan selalu terbuka. *Remodelling* kolagen selama pembentukan jaringan parut bergantung pada proses sintesis dan katabolisme kolagen. Kecepatan sintesis kolagen mengembalikan luka ke jaringan normal terjadi dalam waktu 6 bulan sampai 1 tahun. *Remodelling* aktif jaringan parut akan terus berlangsung sampai 1 tahun lamanya dan tetap berjalan dengan lambat seumur hidup. Pada *remodelling*, terjadi reduksi secara perlahan pada vaskularisasi dan selularitas jaringan yang mengalami perbaikan, sehingga terbentuk jaringan parut kolagen (Mast, 2000).

Luka dikatakan sembuh jika terjadi kontinuitas lapisan kulit dan kekuatan jaringan kulit mampu atau tidak mengganggu untuk melakukan aktivitas yang normal. Meskipun proses penyembuhan luka sama bagi setiap penderita, namun *outcome* atau hasil yang dicapai sangat tergantung dari kondisi biologik masing-masing individu, lokasi serta luasnya luka (Kumar, 2007).

#### **2.4.3. Faktor yang Mempengaruhi Penyembuhan Luka**

Ada dua faktor yang mempengaruhi penyembuhan luka, yaitu faktor umum dan lokal, faktor umum diantaranya :

- a. Umur, pada orang lanjut usia, biasanya penyembuhan lebih lambat diandingkan anak-anak/ dewasa muda, hal ini diduga disebabkan karena berkurangnya suplai darah pada orang yang lebih tua (Sudiono, 1995)

- b. Diet, kebutuhan protein dan kalori pasien hampir pasti menjadi lebih tinggi daripada orang normal ketika terdapat luka yang besar. Asam amino diperlukan untuk sintesis protein struktural seperti kolagen dan untuk melakukan sintesa protein yang berperan di dalam respons imun (Morison, 2012).

Faktor lokal diantaranya suplai darah, pengaruh lokal yang merugikan akibat buruknya suplai darah dan hipoksia di tempat luka. Oksigen memainkan peranan penting di dalam pembentukan kolagen, kapiler-kapiler baru, perbaikan epitel, serta pengendalian infeksi. Jumlah oksigen yang dikirimkan untuk sebuah luka tergantung pada tekanan parsial oksigen di dalam darah, tingkat perfusi jaringan, dan volume darah total. Kebutuhan oksigen di tempat luka memang cukup tinggi. Penurunan pasokan oksigen terhadap luka dapat disebabkan oleh : Gangguan respirasi, gangguan kardiovaskuler, anemia dan hemoragi (Morison, 2012).

Tepian luka yang sedang tumbuh merupakan suatu daerah yang aktivitas metaboliknya sangat tinggi. Dalam hal ini, hipoksia menghalangi mitosis dalam sel-sel epitel dan migrasi fibroblas, sintesa kolagen, dan kemampuan makrofag untuk menghancurkan bakteri yang tercerna. Meskipun demikian, bilamana tekanan parsial oksigen pada tempat luka rendah, maka makrofag memproduksi suatu faktor yang dapat merangsang angiogenesis. Dengan merangsang pertumbuhan kapiler-kapiler darah yang baru, maka masalah lokal hipoksia dapat diatasi (Morison, 2012).

## 2.5. Penyembuhan Luka Pasca Pencabutan Gigi



Gambar 2.4 : Proses Penyembuhan Luka Soket Gigi (Salunkhe, 2015)

Penyembuhan luka akibat pencabutan gigi pada prinsipnya sama dengan penyembuhan luka dibagian tubuh lainnya. Soket pencabutan terjadi karena pencabutan gigi dapat dianggap sebagai bentuk fraktur tulang. Sewaktu gigi-geligi dicabut dari tulang baik itu dengan suplai darah berlebih atau sedikit atau *dry socket*, dan meskipun penyembuhan tulang serta keutuhan mukosa mulut dengan cepat dipulihkan, reorganisasi jaringan pada soket bisa memakan waktu berbulan-bulan yang secara radiografis dinyatakan persistensi lamina dura (Lawler et al.,2002). Menurut Price dan Wilson (2005) soket pencabutan termasuk dalam luka terbuka, dimana penyembuhannya biasa disebut juga dengan *healing by second intention* atau kadang disebut penyembuhan yang disertai granulasi. Jenis penyembuhan ini secara kualitatif identik dengan penyembuhan luka primer seperti pada luka insisi. Perbedaannya hanya terletak pada banyaknya jaringan granulasi yang terbentuk, dan lamanya proses penyembuhan.

Terdapat 5 tahapan pada proses penyembuhan luka setelah pencabutan gigi yaitu:

- Pembentukan gumpalan darah (*clot*) segera setelah pencabutan gigi.
- Pembentukan jaringan granulasi yang menggantikan gumpalan darah.
- Pembentukan jaringan pengganti jaringan granulasi oleh jaringan ikat.

- d. Pembentukan *woven bone*.
- e. Penggantian *woven bone* oleh trabekula tulang dan *remodelling* tulang alveolar (Ibsen, 1996).

## 2.6. Makrofag

Makrofag adalah sel yang berasal dari sel monosit dalam sirkulasi setelah bermigrasi dari aliran darah. Pada saat mencapai jaringan ekstrasvaskular, monosit berubah menjadi sel makrofag dan mampu mengadakan fagositosis terhadap bakteri dan sisa-sisa sel dalam jumlah yang besar. Sel makrofag berukuran 10 – 30  $\mu\text{m}$ , mempunyai bentuk oval, dan umumnya memiliki inti bulat dan berbentuk ginjal yang berwarna keunguan.

Sel makrofag sudah ada di jaringan dalam jumlah kecil yang berfungsi sebagai sistem pertahanan tubuh utama (*resting macrophage*). Makrofag meningkat jumlahnya di daerah luka pada 48 – 96 jam pertama setelah terjadi luka dan mencapai puncak pada hari ketiga (*pro-inflammatory phenotype macrophage*). Makrofag berumur panjang dan tetap ada didalam luka sampai proses penyembuhan berjalan sempurna. Makrofag berfungsi untuk memfagositosis dan mencerna organisme-organisme patologis dan sisa-sisa jaringan yang rusak. Makrofag juga melepaskan zat biologis aktif yang akan mempermudah terbentuknya sel inflamasi tambahan yang membantu makrofag dalam dekontaminasi dan membersihkan sisa jaringan. Makrofag melepas faktor pertumbuhan dan substansi lain yang mengawali dan mempercepat pembentukan jaringan granulasi dan proses angiogenesis (Koh *et al.*, 2013; Mast, 2000).

Makrofag yang teraktivasi menyebabkan :

- a. Ukuran selnya bertambah besar

- b. Kandungan enzim lisosom menjadi meningkat
- c. Metabolismenya lebih aktif
- d. Kemampuan fagositosis lebih besar (Eroschenko, 2000).

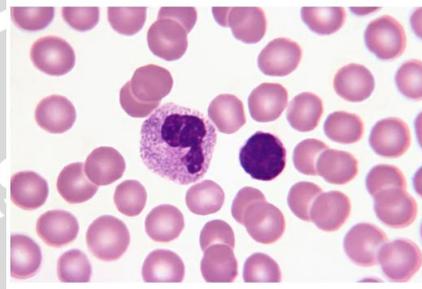
Makrofag dalam darah dapat teraktivasi oleh berbagai macam stimulan atau aktivator, termasuk mikroba dan produknya, kompleks antigen-antibodi, inflamasi, limfosit-T tersensitasi, sitokin, dan trauma. Makrofag yang teraktivasi mempunyai jumlah lisosom yang meningkat dan menghasilkan serta melepaskan *interleukin-1* (IL-1), yang mempunyai aktivitas luas dalam inflamasi. *Interlukin-1* (IL-1) berperan dalam terjadinya demam dan aktivitas sel limfoid, serta menyebabkan perlepasan sitokin lainnya (Mast, 2000).

Setelah teraktivasi, makrofag mensekresi produk yang aktif mencakup :

- a. Protease asam dan protease normal
- b. Komponen komplemen dan faktor koagulasi
- c. *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan *Nitric Oxyde* (NO)
- d. Sitokin IL-1, TNF, dan kemokin untuk meningkatkan kemotaksis sel monosit menuju jaringan dan berubah menjadi sel makrofag.
- e. Sitokin, seperti *Interleukin* (IL)-1 dan *Tumor Necrosis Factor* (TNF)- $\beta$ , serta berbagai faktor pertumbuhan yang mempengaruhi proliferasi sel endotel dan fibroblas, serta produksi matriks ekstraseluler (Koh *et al.*, 2013; Kumar, 2007).

Makrofag yang teraktivasi akan menghasilkan *Interleukin* (IL)-1 $\beta$  yang akan menginduksi penyeluaran VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) yang berperan dalam proses angiogenesis. VEGF-A merupakan protein yang paling banyak diteliti yang mempunyai fungsi utama meningkatkan permeabilitas vaskular, menstimulasi proliferasi dan migrasi sel-sel endotel, memelihara

kelangsungan hidup sel-sel endotel, dan memberikan *signal-signal* anti penuaan sel endotel. VEGF-B berperan dalam pembentukan arteri koronaria. Dengan peningkatan proses angiogenesis, maka penyembuhan luka akan menjadi lebih cepat (Sharon, 2006).



Gambar 2.5 Sel Makrofag (Olczyk *et al.*, 2015)

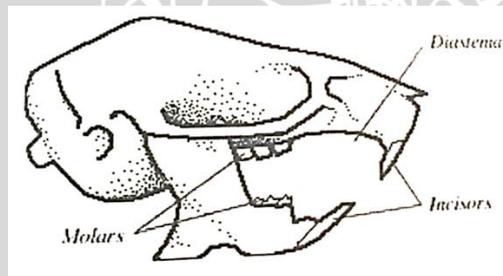
## 2.7. Anatomi Gigi Tikus

Tikus Wistar merupakan hewan mamalia yang sering digunakan dalam percobaan dengan perlakuan secara konvensional. Tikus Wistar dapat digunakan mewakili mamalia termasuk manusia karena mempunyai alat pencernaan, kebutuhan nutrisi dan homeostatis serupa manusia (Nebendahl, 1997). Tikus putih telah digunakan secara efektif sebagai hewan coba untuk mempelajari keadaan biologi dan patologi dari jaringan rongga mulut. Spesies ini telah berguna dalam penelitian dokter gigi untuk menjelaskan informasi biologi yang berharga untuk membuktikan pengertian dari mekanisme dasar proses penyakit, untuk eksperimen secara klinik dan epidemiologi yang dimaksud untuk memberikan informasi yang dapat diaplikasikan secara langsung pada manusia (Baker, 1980).

Insisivus adalah gigi yang berada paling depan pada mamalia. Pada tikus, terdapat 4 buah, panjang, tajam, dua rahang atas, dan dua dirahang bawah. Insisivus tikus memiliki fungsi untuk menggigit. Akarnya terbuka yang

berarti akan terus tumbuh selama tikus masih hidup. molar adalah gigi yang berada dibelakang pada rongga mulut dan digunakan untuk menghancurkan atau menghaluskan makanan untuk ditelan. Tikus memiliki 12 molar, 6 buah pada rahang atas dan bawah. Molar tidak pernah dihilangkan. Tikus hanya memiliki satu fase gigi dalam hidupnya (*monophyodont*) (Sharon, 2005). Tikus memiliki jarak yang lebar antara gigi insisivus dan molar pada rongga mulut yang disebut dengan *diastema* dikarenakan tikus tidak memiliki gigi Caninus dan Premolar.

Jumlah gigi yang berbeda pada spesies ini dapat dijelaskan dengan *dental formula*, yang ditulis dengan  $I\ n/n\ C\ n/n\ P\ n/n\ M\ n/n$ , dimana I, C, P, dan M mempresentasikan gigi Insisivus, Caninus, Premolar, dan Molar serta n/n mempresentasikan jumlah gigi pada rahang atas dan bawah pada tiap sisi rahang. Sehingga formula untuk gigi tikus adalah  $I\ 1-1, C\ 0-0, P\ 0-0, M\ 3-3$ . Tikus memiliki 8 gigi pada rahang atas dan bawah, totalnya 16 gigi (Hirotaka, 2007).



Gambar 2.6 : Anatomi Gigi Tikus (Hirotaka, 2007)