

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Ulser Traumatik

2.1.1. Definisi

Ulser traumatik didefinisikan sebagai area luka pada mukosa mulut atau jaringan lunak mulut lainnya, dimana terjadi kerusakan permukaan epitel. Bentuk dan ukuran dari ulser traumatik bervariasi. Ulser traumatik disebabkan oleh adanya trauma mekanik, suhu, elektrik, maupun kimia. Ulser traumatik biasanya ditemukan pada mukosa pipi, mukosa bibir, palatum dan tepi perifer dari lidah (Neville, 2012).

2.1.2. Ulser Trauma Mekanik

Ulserasi yang disebabkan trauma mekanis terhadap oral mukosa. Ulser trauma mekanik biasanya disebabkan oleh permukaan tajam seperti tepi protesa, peranti ortodonti, *accidental biting* saat mastikasi, sikat gigi yang terlalu keras, tusuk gigi, atau alat makan seperti garpu. Ulser bersifat sakit, dikelilingi oleh eritema, dasarnya ditutupi oleh *exudates fibrous* dan pada *stage* berikutnya oleh jaringan granulasi dan *regenerating epithelium* (Neville, 2012).

Ulser traumatik biasanya banyak terjadi pada lidah, bibir dan mukosa bukal (sering disebabkan oleh trauma gigitan gigi geligi). Sedangkan pada gingiva, palatum dan *mukobukal fold* biasanya disebabkan karena iritasi (Neville, 2012).



Gambar 2.1 : Ulser Trauma Mekanik
(Neville, 2012)

Penatalaksanaan ulser traumatik mekanik adalah dengan menghilangkan sumber iritan seperti grinding gigi penyebab apabila sering tergigit (Neville, 2012).

2.1.3. Ulser Trauma Elektrik

Terdapat dua tipe ulser traumatis elektrik, yaitu *contact burns* dan *arc type*. *Contact burn* membutuhkan suatu pijakan yang baik dan mencakup arus elektrik dari tubuh ke tanah. *Electric current* bisa menyebabkan *cardiopulmonary arrest* dan bisa berakibat fatal. Pada *arc type* saliva berperan sebagai medium penghantar dan lengkungan elektrik mengalir diantara sumber energi dan mulut (Neville, 2012).

Ulser traumatik elektrik biasanya sering terjadi pada anak-anak usia kurang dari 4 tahun. Bagian rongga mulut yang sering terkena ulser traumatik elektrik adalah bibir. Bagian yang terbakar seringkali sakit, daerah kekuningan dengan atau tanpa perdarahan, edema bisa muncul segera dan bertahan hingga 12 hari. Pada hari ke 4, area yang terinfeksi menjadi nekrotik dan mulai mengelupas, kadang terjadi perdarahan. Gigi yang berdekatan dengan area

yang terinfeksi bisa menjadi nonvital dengan atau tanpa nekrosis yang mengelilingi tulang alveolar. Pasien yang terkena sengatan elektrik bertegangan tinggi bisa terjangkit *facial nerve paralysis* dan biasanya sembuh dalam beberapa minggu-bulan (Neville, 2012).



Gambar 2.2 : Ulser Trauma Elektrik
(Neville, 2012)

2.1.4. Ulser Trauma Termal

Penyebab dari ulser trauma termal pada rongga mulut biasanya berasal dari makanan atau minuman yang panas. Luka yang berhubungan dengan *thermal food burns* biasanya tampak pada palatum atau mukosa bukal posterior. Lesi tampak sebagai zona eritema dan ulserasi biasanya muncul pada epitel yang nekrotik (Neville, 2012)

Ulser trauma termal biasanya dapat sembuh tanpa perawatan, sehingga perawatan dilakukan untuk mengurangi rasa sakit dan mencegah infeksi. Untuk mencegah infeksi sekunder pada kasus yang parah diperlukan antibiotik profilaksis seperti penisilin (Neville, 2012)



Gambar 2.3 : Ulser Trauma Termal
(Neville, 2012)

2.1.5. Ulser Trauma Kimiawi

Kerusakan mukosa terjadi akibat berkontak dengan bahan kimiawi atau obat. Penyebabnya antara lain aspirin, *sodium perborate*, *hydrogen peroxide*, *gasoline*, *turpentine*, alkohol, asam baterai, dll (Neville, 2012).

Gambaran klinis berupa mukosa yang terdapat daerah kerutan putih pada superfisialnya, bila diangkat lapisan epitelium nekrotiknya meninggalkan kemerahan, perdarahan jaringan ikat akan tampak ditutupi lapisan kekuningan berupa membran fibrinopuluren. Mukosa berkeratin lebih resisten dibandingkan dengan mukosa non keratin (Neville, 2012).



Gambar 2.4 : Ulser Trauma Kimiawi Akibat Aspirin
(Neville, 2012)

Dibutuhkan pengetahuan dan penggunaan *rubber dam* untuk mengurangi terjadinya luka. Untuk pencegahan saat menggunakan obat-obatan yang berpotensi kaustik (*aspirin*, *chlorpromazine*) dokter gigi harus menginstruksikan pasien untuk menelan obatnya dan tidak boleh membiarkannya dalam waktu yang lama di dalam rongga mulut. Anak-anak tidak boleh mengunyah *aspirin* segera sebelum waktu tidur dan harus berkumur setelah menggunakannya. Bila area nekrosis yang terkena cukup luas, perlu dilakukan *debridement* dan antibiotik untuk mempercepat penyembuhan dan mencegah penyebaran infeksi (Neville, 2012).

2.2. Stomatitis Aftosa Rekuren (SAR)

2.2.1. Definisi

Stomatitis Aftosa Rekuren (SAR) adalah radang berulang yang terjadi pada mukosa mulut, biasanya berupa bercak putih kekuningan. Bercak ini dapat berupa bercak tunggal maupun berkelompok. Munculnya radang mukosa mulut ini disertai dengan rasa sakit dan merupakan penyakit mulut yang paling sering ditemukan. Radang mukosa mulut dapat menyerang selaput lendir pipi bagian dalam, bibir bagian dalam, lidah, gusi serta langit-langit dalam rongga mulut (Scully, 2008; Greenberg, 2008).

Prevalensi SAR bervariasi tergantung pada daerah populasi yang diteliti. Angka prevalensi SAR berkisar 15-25% dari populasi penduduk di seluruh dunia. SAR lebih sering dijumpai pada wanita daripada pria, pada orang berusia di bawah 40 tahun, orang kulit putih, tidak merokok, dan pada anak (Scully, 2008). SAR paling sering dimulai selama dekade kedua dari kehidupan seseorang. Pada sebagian besar keadaan, ulser akan makin jarang terjadi pada

pasien yang memasuki dekade keempat dan tidak pernah terjadi pada pasien yang memasuki dekade kelima dan keenam (Rosarina, 2009).

2.2.2. Faktor Predisposisi

Ulser pada SAR bukan karena satu faktor saja tetapi multifaktorial yang memungkinkannya berkembang menjadi ulser. Faktor-faktor ini terdiri dari pasta gigi, obat kumur *Sodium Lauryl Sulphate* (SLS), trauma, genetik, gangguan imunologi, alergi, stres, defisiensi nutrisi, hormonal, infeksi bakteri, penyakit sistemik dan obat-obatan. Sedangkan etiologi SAR sampai saat ini diketahui dengan pasti (Scully, 2008; Casiglia, 2010).

2.2.3. Gambaran Klinis

SAR diawali gejala prodormal yang digambarkan dengan rasa sakit dan terbakar selama 24-48 jam sebelum terjadi ulser. Ulser ini menyakitkan, berbatas jelas, dangkal, bulat atau oval, tertutup selaput *pseudomembran* kuning keabuan dan dikelilingi pinggiran yang *eritematus* dan dapat bertahan untuk beberapa hari atau bulan (Scully, 2003).

Terdapat 4 tahap perkembangan SAR, yaitu:

1. Tahap premonitori

Terjadi pada 24 jam pertama perkembangan lesi SAR. Pada waktu prodormal, pasien akan merasakan sensasi mulut terbakar pada tempat dimana lesi akan muncul. Secara mikroskopis sel-sel mononuklear akan menginfeksi epitelium dan edema akan berkembang.

2. Tahap pre-ulserasi

Terjadi pada 18-72 jam pertama perkembangan lesi SAR. Pada tahap ini, maula dan papula akan berkembang dengan tepi eritematus. Pada fase ini, intensitas nyeri akan meningkat.

3. Tahap ulseratif

Tahap ini akan berlangsung selama beberapa hari hingga 2 minggu. Pada tahap ini papula-papula akan berulserasi dan ulser itu akan diselaputi oleh lapisan *fibromembranous* yang akan diikuti oleh intensitas nyeri yang berkurang.

4. Tahap penyembuhan

Tahap ini terjadi pada hari ke-4 hingga 35. Ulser tersebut akan ditutupi oleh epitelium. Penyembuhan luka terjadi dan sering tidak meninggalkan jaringan parut dimana lesi SAR pernah muncul (Melamed, 2001).

2.2.4. Klasifikasi

1. Stomatitis Aftosa Rekuren (SAR) Tipe Minor

SAR Tipe minor mengenai sebagian besar pasien SAR, yaitu 75% sampai dengan 85% dari keseluruhan SAR, yang ditandai dengan adanya ulser berbentuk bulat dan oval, dangkal, dengan diameter 1-10 mm, dan dikelilingi oleh pinggiran yang eritematous. Ulserasi dari tipe minor cenderung mengenai daerah-daerah non-keratin seperti mukosa labial, mukosa bukal dan dasar mulut. Ulserasi biasa tunggal atau merupakan kelompok yang terdiri atas 4-5 ulser dan akan sembuh dalam waktu 10-14 hari tanpa meninggalkan bekas jaringan parut (Scully, 2008; Greenberg, 2008).



Gambar 2.5 : SAR Minor
(Neville, 2012)

2. Stomatitis Aftosa Rekuren (SAR) Tipe Mayor

SAR Tipe Mayor atau yang juga biasa disebut dengan *Sutton's disease*, yaitu ulser yang besar, dalam serta bertumbuh dengan lambat biasanya terbentuk dengan bagian tepi yang menonjol serta eritematous dan mengkilat, yang menunjukkan bahwa terjadi edema. Selalu meninggalkan jaringan parut setelah sembuh dan jaringan parut tersebut terjadi karena keparahan dan lamanya ulser (Scully, 2008; Greenberg, 2008).

SAR Tipe Mayor diderita 105-15% dari penderita SAR dan lebih parah dari tipe minor. Ulser biasanya tunggal, berbentuk oval dan berdiameter sekitar 1-3 cm. Berlangsung selama 2 minggu atau lebih dan dapat terjadi pada bagian mana saja dari mukosa mulut, termasuk daerah-daerah yang berkeratin (Scully, 2008).



Gambar 2.6 : SAR Mayor
(Neville, 2012)

3. Stomatitis Aftosa Rekuren (SAR) Tipe Herpetiformis

SAR tipe herpetiformis jarang terjadi, yaitu sekitar 5%-10% dari kasus SAR. Setiap ulser berbentuk bulat atau oval, mempunyai diameter 0,5-3,0 mm dan bila ulser bergabung bentuknya tidak teratur. Istilah herpetiformis pada tipe ini digunakan karena bentuk klinisnya (yang dapat terdiri dari 100 ulser kecil-kecil

pada satu waktu) mirip dengan gingivostomatitis herpetik primer, tetapi virus-virus herpes tidak mempunyai peran etiologi pada SAR tipe herpetiformis. Setiap ulser berlangsung selama satu hingga dua minggu dan tidak akan meninggalkan jaringan parut ketika sembuh (Scully, 2008; Greenberg, 2008).



Gambar 2.7 : SAR Herpetiform
(Neville, 2012)

2.2.5. Perawatan

Ada beberapa upaya yang dilakukan untuk perawatan terhadap pasien SAR, tahapannya adalah :

1. Edukasi bertujuan untuk memberikan informasi mengenai penyakit yang dialami, yaitu SAR agar mereka mengetahui dan menyadarinya.
2. Instruksi bertujuan agar dapat dilakukan tindakan pencegahan dengan menghindari faktor-faktor yang memicu terjadinya SAR.
3. Pengobatan bertujuan untuk mengurangi gejala yang dihadapi agar pasien dapat mendapatkan kualitas hidup yang menyenangkan.

Tindakan pencegahan timbulnya SAR dapat dilakukan diantaranya dengan menjaga kebersihan rongga mulut, menghindari stress, serta mengkonsumsi nutrisi yang cukup. Karena penyebab SAR sulit diketahui, maka

pengobatannya hanya untuk mengobati keluhannya saja. Perawatan merupakan tindakan simptomatik dengan tujuan untuk mengurangi gejala, mengurangi jumlah dan ukuran ulkus, dan meningkatkan periode bebas penyakit (Scully, 2008).

2.3. *Triamcinolone acetonide 0,1 %*

Kortikosteroid merupakan hormon steroid yang dihasilkan oleh korteks adrenal yang pembuatan bahan sintetik analognya telah berkembang dengan pesat. Penggunaan preparat kortikosteroid ini dimulai pertama kali di Amerika, kurang lebih 50 tahun yang lalu berupa hidrokortison. Sejak itu, berbagai spektrum produk dihasilkan dan berbagai upaya dilakukan agar efek terapeutiknya meningkat tetapi efek sampingnya berkurang. Efek utama penggunaan kortikosteroid secara topikal ialah efek vasokonstriksi, efek antiinflamasi dan efek antimitosis (Muhandari, 2004).

Kortikosteroid topikal adalah golongan obat yang efektif digunakan untuk menurunkan gejala inflamasi pada beberapa kondisi kulit. Dibanding dengan kortikosteroid oral, senyawa kortikosteroid topikal mempunyai afinitas yang tinggi terhadap reseptornya dan juga mengalami inaktivasi (biotransformasi) yang cepat dan efisien di hati, sehingga efek sistemiknya yang minimal. Hal ini dikarenakan rendahnya bioavailabilitas oral dari senyawa tersebut, yaitu untuk masing-masing kortikosteroid mempunyai % bioavailabilitas sebagai berikut : *Hidrokortison* (40-70%), *Prednison* (60-100%), *Dexametasone* (49-99%), *Metilprednisolone* (53-83%), *Flunisolide* (21%), *Budesonide* (11-13%), *Triamconolone* (22%) (Tjahyadewi, 2003).

Resiko terberat (walaupun sangat jarang terjadi) penggunaan kortikosteroid topikal adalah penekanan aksis adrenal-hipotalamus akibat absorbs sistemik. Selain itu, dapat pula terjadi glaukoma. Yang lebih kerap terjadi

adalah efek samping lokal pada kulit berupa atrofi, striae, purpura dan perubahan warna kulit. Efek samping ini secara langsung bergantung pada potensi kortikosteroid dan lama serta cara penggunaannya (Muhandari, 2004).

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

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).

2.4. 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. Bekicot yang umum diternakkan adalah jenis *Achatina fulica* yang banyak disenangi orang, sebab bekicot jenis ini banyak mengandung daging. Disamping itu, bekicot juga kerap dipakai dalam pengobatan tradisional, karena ekstrak daging bekicot dan lendirnya sangat bermanfaat untuk mengobati berbagai macam penyakit. Sedangkan kulit bekicot juga digunakan untuk penyakit tumor (Dewi, 2010).

2.4.1. Taksonomi

Taksonomi bekicot adalah sebagai berikut :

Kingdom	: <i>Animalia</i>
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> (Dewi, 2010).

2.4.2. Nama Lokal

Indonesia	: bekicot
Inggris	: <i>land snail</i> (Dewi, 2010).

2.4.3. Morfologi

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. Bekicot bernafas dengan paru-paru (Dewi, 2010).

Bekicot (*Achatina fulica*) memiliki sebuah cangkang sempit berbentuk kerucut yang panjangnya dua kali lebar tubuhnya dan terdiri dari tujuh sampai Sembilan belas 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 melampaui 20 cm tetapi rata-rata panjangnya sekitar 5-10 cm. Sedangkan berat rata-rata bekicot kurang lebih adalah 32 gram (Dewi, 2010).



Gambar 2.7 : Bekicot (*Achatina fulica*)

2.4.4. 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 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).

2.4.5. 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. Bekicot dapat hidup secara liar di hutan maupun di perkebunan atau tempat budidaya. Untuk dapat bertahan hidup, bekicot perlu temperatur di atas titik beku sepanjang tahun dan kelembaban yang tinggi di sepanjang 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).

2.4.6. Lendir Bekicot

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).

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*. *Heparan sulfat* berperan dalam merangsang rekrutmen sel radang, salah satunya adalah makrofag. *Heparan sulfat* sebagai salah satu *glikosaminoglikan* berfungsi sebagai pengikat dan *reservoir* (penyimpanan) bagi faktor pertumbuhan fibroblas dasar (bFGF) yang disekresikan kedalam ECM. ECM dapat melepaskan bFGF dimana bFGF akan menstimulasi terbentuknya fibroblas dan pembuluh darah

baru. Lendir bekicot juga mengikat kation divales, seperti tembaga (II) yang dapat mempercepat angiogenesis yang secara tidak langsung mempengaruhi kecepatan penyembuhan luka (Dewi, 2010)

2.4.7. Gel

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

Sediaan gel memiliki beberapa keuntungan, diantaranya kemampuan penyebarannya baik, memberi efek dingin, kemudahan pencuciannya dengan air yang baik dan pelepasan obatnya baik (Voigt, 1994).

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 diperlakukan adalah perlindungan terhadap penguapan, yaitu untuk menghindari masalah pengeringan. Oleh karena itu untuk menyimpannya lebih baik menggunakan tube (Voigt, 1994).

2.5. Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka merupakan proses kompleks dan dinamis dari perbaikan struktur sel dan jaringan. Penyembuhan luka melibatkan berbagai reaksi, yaitu fase inflamasi, proliferasi dan maturasi. Reaksi inflamasi berguna sebagai proteksi terhadap jaringan yang mengalami kerusakan untuk tidak mengalami infeksi dan meluas tak terkendali. Proses inflamasi sangat erat berhubungan dengan penyembuhan luka. Tanpa adanya inflamasi tidak akan terjadi proses penyembuhan luka, luka akan tetap menjadi sumber nyeri sehingga proses inflamasi dan penyembuhan luka akan cenderung menimbulkan nyeri (Nugroho, 2005).

Proses penyembuhan luka terjadi pada awal inflamasi, selanjutnya akan bersamaan dalam proses inflamasi, terjadi perusakan, pelarutan dan penghancuran sel atau agen penyebab kerusakan sel. Pada saat yang sama terjadi proses reparasi, proses pembentukan kembali jaringan rusak atau proses penyembuhan jaringan rusak. Proses ini baru selesai sempurna sesudah agen penyebab kerusakan sel dinetralkan. Selama proses reparasi berlangsung, jaringan rusak diganti oleh regenerasi sel parenkim asli dengan cara mengisi bagian yang rusak dengan jaringan fibroblas (Nugroho, 2005).

Proses perbaikan luka berbeda antara jaringan yang satu dengan yang lain tergantung dari jenis luka. Pada proses penyembuhan luka, elemen yang berbeda secara *continue* dan bersamaan bekerja secara terintegrasi, tetapi untuk keperluan deskriptif dapat dibagi menjadi fase-fase yang saling tumpang tindih, yaitu fase inflamasi, fase proliferasi dan fase maturasi (Nugroho, 2005).

2.5.1. Tahap Penyembuhan Luka

1. Tahap Inflamasi

Tahap inflamasi dimulai sesaat setelah terjadinya luka pada jaringan dan berlangsung selama 3-5 hari. Proses inflamasi sangat erat kaitannya dengan penyembuhan luka. Inflamasi dan penyembuhan luka cenderung menimbulkan nyeri. Tanpa adanya inflamasi tidak akan terjadi proses penyembuhan dan luka akan tetap menjadi sumber nyeri (Sudrajat, 2006).

Fase inflamasi dimulai segera setelah terjadi luka. Luka mengakibatkan kerusakan struktur jaringan dan perdarahan. Terjadi pengaktifan komplemen kinin, kaskade pembekuan dan pembentukan plasmin. Pembentukan kinin dan prostaglandin menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas dari pembuluh darah. Hal ini menyebabkan edema, menimbulkan pembengkakan dan nyeri. Polimorfonuklear (PMN) adalah sel pertama yang menuju ke tempat terjadinya luka. Jumlahnya meningkat cepat dan mencapai puncaknya pada 24-48 jam. Fungsi utamanya adalah memfagositosis bakteri yang masuk. Adanya sel ini menunjukkan bahwa luka terkontaminasi bakteri. Bila tidak terjadi infeksi sel-sel PMN berumur pendek dan jumlahnya menurun dengan cepat setelah hari ke-3 (Sudrajat, 2006; Nugroho, 2005).

Elemen imun seluler yang berikutnya adalah makrofag. Makrofag merupakan turunan dari monosit yang bersirkulasi, terbentuk karena proses kemotaksis dan migrasi. Muncul pertama 48-96 jam setelah terjadi luka dan mencapai puncak pada hari ketiga. Makrofag berumur lebih panjang dibanding sel PMN dan tetap ada di dalam luka sampai proses penyembuhan berjalan sempurna. Sesudah makrofag akan muncul limfosit T dengan jumlah bermakna pada hari kelima dan mencapai puncak pada hari ketujuh. Makrofag dan limfosit

T penting keberadaannya pada penyembuhan luka. Makrofag memfagositosis dan mencerna organisme-organisme patologis dan sisa-sisa jaringan. Limfosit melepaskan limfokin (*interferon γ*) yang berpengaruh terhadap agregasi makrofag. Makrofag yang telah diaktivasi oleh limfosit, menghasilkan beberapa produk biologis berupa enzim, protein plasma, metabolit reaktif oksigen, mediator lipid radang dan faktor pengatur sel lain. Produk-produk biologis tersebut mempermudah terbentuknya sel inflamasi tambahan yang membantu makrofag dalam dekontaminasi dan membersihkan sisa jaringan. Makrofag juga melepaskan faktor pertumbuhan dan substansi lain yang mengawali dan mempercepat pembentukan formasi jaringan granulasi (Robbins, 2003).

Faktor-faktor pertumbuhan yang penting dalam proses penyembuhan luka adalah:

- a. *Epidermal Growth Factor* (EGF). Mitogenik untuk sel-sel epitelial dan fibroblas.
- b. *Platelet-derived Growth Factor* (PDGF). Faktor pertumbuhan ini menyebabkan migrasi dan proliferasi fibroblas, sel otot polos dan monosit, serta meningkatkan penyembuhan luka *in vitro*.
- c. *Transforming Growth Factor α* (TGF- α). Homolog dengan EGF dan menyebabkan proliferasi fibroblas.
- d. *Transforming Growth Factor β* (TGF β). Diproduksi oleh trombosit, sel T, endotelium dan makrofag. Faktor pertumbuhan ini merupakan inhibitor pertumbuhan yang merangsang kemotaksis dan produksi kolagen serta menghambat degradasi kolagen.
- e. IL-1 dan TNF. Kemotaktik untuk fibroblas dan meningkatkan sintesis kolagen (Robbins, 2007)

- f. *Fibroblast Growth Factor* (FGF). Menstimulasi terbentuknya fibroblas dan pembuluh darah baru.

2. Tahap Proliferasi

Fase proliferasi terjadi pada hari ke 3 – 14. Fase ini ditandai dengan pembentukan jaringan granulasi pada luka. Jaringan granulasi merupakan kombinasi dari elemen seluler dan sel inflamasi. Fibroblas muncul pertama kali pada hari ketiga dan mencapai puncaknya pada hari ketujuh. Pertumbuhan fibroblas dipacu oleh sitokin yang diproduksi oleh makrofag dan limfosit. Fibroblas merupakan elemen utama pada proses perbaikan untuk pembentukan protein struktural yang berperan dalam pembentukan jaringan. Fibroblas juga menghasilkan kolagen dalam jumlah yang besar. Kolagen pertama kali dideteksi pada hari ke 3 setelah luka dan meningkat sampai minggu ketiga. Kolagen terus menumpuk sampai 3 bulan. Proses proliferasi fibroblas dan aktivasi sintetik ini dikenal dengan fibroblasia (Sudrajat, 2006; Nugroho, 2005).

Pada permukaan luka juga terjadi restorasi intergritas epitel. Epitel tepi luka yang terdiri atas sel basal terlepas dari dasarnya dan berpindah mengisi permukaan luka. Tempatnya kemudian diisi oleh sel baru yang terbentuk dari proses mitosis. Proses migrasi hanya terjadi kearah yang lebih rendah atau datar. Proses fibroplastik baru berhenti setelah epitel saling menyentuh dan menutup seluruh permukaan luka (Nugroho, 2005).

3. Tahap Maturasi

Fase maturasi dimulai pada minggu ke-7 dan berakhir sampai kurang lebih 12 bulan. Tujuan dari fase ini, yaitu menyempurnakan terbentuknya jaringan baru menjadi jaringan penyembuhan yang kuat dan bermutu (Robbins, 2007).

Pada tahap ini, kolagen yang lama digantikan dengan kolagen yang baru dengan tujuan untuk menambah kemampuan luka dalam menerima gaya regangan. Namun kekuatan luka tidak pernah mencapai lebih dari 80%-85% dari jaringan yang tidak mengalami luka (Nugroho, 2005).

2.6. Macam-macam Sel Radang

Sel eksudat yang terkumpul di darah yang mengalami iritasi sebagian berasal dari darah (hematogen) dan sebagian dari jaringan (histogen). Berbagai macam bentuk dari leukosit bermigrasi dari pembuluh darah. Plasma darah yang keluar dari pembuluh darah memungkinkan terjadinya pembentukan fibrin dan sel yang bergerak dari jaringan semuanya berkumpul pada daerah yang mengalami iritasi. Ketiga komponen ini yang membentuk eksudat radang. (Avery dan Chiego, 2006).

Jumlah normal sel leukosit di dalam darah berkisar 5000-8000/ml³. Neutrofil : 55-65% dari jumlah sel darah putih. Limfosit : 20-30% dari jumlah sel darah putih. Monosit : 3-7% dari jumlah sel darah putih. Eusinofil : 1-3% dari jumlah sel darah putih. Basofil : 0-1% dari jumlah sel darah putih (Avery dan Chiego, 2006).

2.6.1. Mononuklear Fagosit (Makrofag)

Nama lain dari makrofag adalah histosit, plasmosit, sel retikuloendotelial (*reticuloendothelial cell/RES*). Makrofag adalah sel monosit yang keluar dari pembuluh darah. Monosit merupakan bentuk leukosit yang berbeda dari granulosit karena susunan morfologi intinya dan sifat sitoplasmanya yang relatif agranular. Monosit berasal dari dalam sumsum tulang seperti granulosit, tetapi

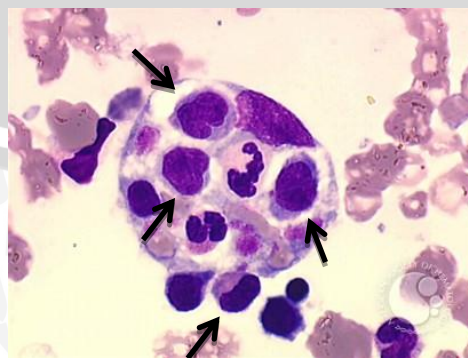
umur sirkulasinya 3 sampai 4 kali lebih panjang daripada umur granulosit (Price dan Wilson, 2005).

Makrofag merupakan sel jaringan yang mempunyai peranan penting dalam proses penyembuhan luka. Sel ini berukuran 10-20 μm , bentuk oval, dan umumnya memiliki inti bulat atau berbentuk ginjal yang berwarna keunguan. Inti sel lebih kecil dan lebih heterokromatik dari inti fibroblas. Makrofag memfagositosis dan mencerna organisme-organisme patologis dan sisa-sisa jaringan. Proses pengaktifan makrofag bukan merupakan proses tunggal. Pengukuran untuk makrofag teraktivasi dapat dilakukan antara lain kemampuan *killing* terhadap mikroba yang sudah difagositosis. Aktivasi makrofag diakibatkan adanya peningkatan transkripsi gen-gen, karena adanya peningkatan ekspresi gen-gen tersebut maka makrofag dapat melakukan fungsi yang tidak dapat dilakukan oleh sel yang sama dalam keadaan istirahat. Sitokin aktivator makrofag yang poten adalah *interferon- γ* yang dilepaskan oleh limfosit. Makrofag yang teraktivasi memiliki ciri, yaitu peningkatan kemampuan *killing* terhadap mikroorganisme akibat pembentukan *Nitric Oxide* (NO) dan *Reactive Oxygen Spesies* (ROS), suatu protein yang berperan dalam aktivitas fagositosis (Alderton, 2001; Lesson, 2006).

Makrofag bila diaktifkan oleh imun, merupakan sel fagosit yang jauh lebih kuat daripada neutrofil, seringkali mampu memfagositosis sampai 100 bakteri. Makrofag juga mempunyai kemampuan untuk menelan partikel yang jauh lebih besar, bahkan sel darah merah utuh, atau kadang-kadang bahkan parasit malaria, sedangkan neutrofil tak mampu memfagositosis partikel yang jauh lebih besar daripada bakteri. Setelah merusak partikel, makrofag juga dapat

mengeluarkan produk residu dan dapat bertahan hidup sampai berbulan-bulan (Guyton dan hall, 2006).

Makrofag kemudian memproduksi faktor pertumbuhan (*growth factor*). *Growth factor* tersebut antara lain *Platelet Derived Growth Factor* yang bertanggung jawab atas terjadinya inflamasi dan proses mitogen untuk fibroblas dan sel angiogenesis. *Transforming Growth Factor* memiliki aktivitas sebagai mitogen pada sel endometriosis yang berperan dalam inflamasi. *Transforming Growth Factor α* merupakan hormon pengikat reseptor EGF, menstimulasi proliferasi sel stroma, bersifat menginduksi terjadinya fibrosis dan proses angiogenesis. *Vaskular Endothelial Growth Factor* merupakan glikoprotein yang menginduksikan terjadinya angiogenesis. VEGF merupakan glikoprotein pengikat yang disekresi dalam bentuk homofimer (45 kDa). Salah satu fungsi VEGF yang pertama kali diketahui adalah memediasi peningkatan permeabilitas pembuluh darah. VEGF terlibat dalam banyak tahap respon angiogenik, antara lain menstimulasi degradasi matriks ekstraseluler sekitar sel endotel, meningkatkan proliferasi dan migrasi sel endotel, membantu pembentukan struktur pembuluh darah. Tingkat ekspresi VEGF bergantung pada jumpal sitokin inflamatori dan hormon pertumbuhan seperti TNF- α , IL-1 dan EGF yang dihasilkan oleh makrofag (Guyton dan Hall, 2006; Robbins, 2007; Price dan Wilson, 2005).



Gambar 2.9 : Makrofag

2.7. Patogenesis Peradangan serta Fungsi Makrofag

Bila terjadi luka jaringan, entah karena bakteri, trauma, bahkan kimiawi, panas, atau setiap fenomena lainnya, maka jaringan yang terluka itu akan melepaskan berbagai substansi yang menimbulkan perubahan sekunder yang dramatis dalam jaringan (Guyton dan Hall, 2006).

Peradangan ditandai dengan (1) vasodilatasi pembuluh darah lokal yang mengakibatkan terjadinya aliran darah yang berlebihan, (2) kenaikan permeabilitas kapiler disertai dengan kebocoran banyak sekali cairan dalam ruang interstisial, (3) seringkali pembekuan cairan dalam ruang interstisial yang disebabkan oleh fibrinogen dan protein lainnya yang bocor dari kapiler dalam jumlah berlebihan, (4) migrasi sejumlah besar granulosit dan monosit ke dalam jaringan, dan (5) pembengkakan sel jaringan. Beberapa dari sekian banyak produk jaringan yang menimbulkan reaksi ini adalah histamin, bradikinin, serotonin, prostaglandin, dan beberapa macam produk reaksi sistem komplemen. Beberapa dari substansi ini dapat mengaktifkan sistem makrofag dengan kuat, dan mulai melahap jaringan yang telah dihancurkan, pada suatu saat, makrofag selanjutnya juga dapat melukai sel-sel jaringan yang masih hidup (Guyton dan Hall, 2006).

2.7.1. Respon Makrofag

Dalam waktu beberapa menit setelah peradangan dimulai, makrofag telah terdapat di jaringan. Bila diaktifkan oleh produk infeksi dan peradangan, efek yang mula-mula terjadi adalah pembesaran setiap sel-sel ini dengan cepat. Selanjutnya, banyak makrofag yang sebelumnya terkait menjadi lepas dari perlekatannya dan menjadi bergerak membentuk garis pertama pertahanan tubuh terhadap infeksi selama jam pertama dan seterusnya. Jumlah makrofag

yang termobilisasi secara dini ini seringkali sangat banyak (Guyton dan Hall, 2006).

Dalam jam pertama atau jam-jam berikutnya setelah peradangan dimulai, sejumlah besar netrofil dari darah mulai menginvasi area yang meradang. Penyebaran netrofil ke tempat yang mengalami radang merupakan garis pertahanan kedua (Guyton dan Hall, 2006).

Invasi makrofag yang kedua pada jaringan meradang adalah garis pertahanan ketiga. Bersama dengan invasi netrofil, maka monosit dari darah akan memasuki jaringan yang meradang dan membesar menjadi makrofag. Setelah beberapa hari, makrofag mendominasi sel-sel fagositik pada area meradang, karena jumlah produksi monositnya yang sangat meningkat dalam sumsum tulang (Guyton dan Hall, 2006). Peningkatan produksi granulosit dan monosit oleh sum-sum tulang adalah garis pertahanan tubuh yang keempat. Garis pertahanan tubuh yang keempat adalah perangsangan sel-sel progenitor granulositik dan monositik pada sumsum (Guyton dan Hall, 2006).