

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Ekstraksi Gigi

Ekstraksi gigi merupakan suatu proses pengeluaran gigi yang melibatkan satu gigi utuh atau akar gigi dari tulang alveolar dengan alat-alat ekstraksi (*forceps*), dimana pada gigi tersebut sudah tidak dapat dilakukan perawatan lagi. Ekstraksi gigi juga merupakan operasi bedah yang melibatkan jaringan-jaringan dari rongga mulut secara keseluruhan, yang aksesnya dibatasi oleh bibir dan pipi (Fragiskos, 2007).

Pada dasarnya pencabutan gigi atau akar terdiri dari dua teknik, yaitu teknik tertutup (*closed technique*) dan teknik terbuka (*open technique*). Teknik tertutup dikenal juga sebagai teknik sederhana atau teknik *forcep*, sedangkan teknik terbuka dikenal sebagai ekstraksi bedah atau teknik flap. Teknik tertutup adalah teknik yang sering digunakan dalam praktik kedokteran gigi sehari-hari. Sedangkan teknik terbuka hanya digunakan dalam kasus dimana pencabutan gigi atau akar tidak mungkin dilakukan dengan teknik tertutup (Fragiskos, 2007).

Pada tindakan ekstraksi gigi perlu dilaksanakan prinsip-prinsip aseptis dan prinsip-prinsip pembedahan (*surgery*). Kesatuan dari jaringan lunak dan jaringan keras gigi dalam *cavum oris* dapat mengalami kerusakan yang menyebabkan adanya jalur terbuka untuk terjadinya infeksi yang menyebabkan komplikasi (perdarahan, edema, trismus, dan *dry socket*) dalam penyembuhan luka akibat

ekstraksi gigi. Oleh karena itu tindakan aseptik merupakan aturan dalam bedah mulut. Maka, definisi ekstraksi gigi yang ideal adalah ekstraksi tanpa rasa sakit dengan trauma minimal terhadap jaringan pendukung gigi, sehingga bekas ekstraksi dapat sembuh dengan sempurna dan tidak terdapat masalah prostetik di masa mendatang (Fragiskos, 2007; Howe, 1999).

## **2.2. Luka**

Luka didefinisikan sebagai kerusakan kontinuitas kulit, membrane mukosa, tulang atau organ tubuh lain. Luka adalah keadaan hilang atau terputusnya kontinuitas jaringan. Menurut Taylor (1997) luka adalah suatu gangguan dari kondisi normal kulit. Luka dapat digambarkan sebagai gangguan dalam kontinuitas sel-sel yang kemudian diikuti dengan penyembuhan luka yang merupakan pemulihan kontinuitas tersebut.

### **2.2.1. Klasifikasi Luka**

Luka dapat diklasifikasikan kedalam dua cara yaitu, sesuai dengan mekanisme cedera dan tingkat kontaminasi luka saat pembedahan. Berdasarkan gambaran klinis luka diklasifikasikan kedalam tiga cara, yaitu luka akut, kronik, dan *complicated*.

#### **2.2.1.1. Mekanisme Cedera**

Luka dapat diklasifikasikan sebagai luka insisi, luka memar, luka laserasi dan luka tusuk. Luka insisi (*incised wound*), terjadi karena teriris oleh instrument yang tajam, misalnya terjadi akibat pembedahan. Luka bersih (*aseptic*) biasanya tertutup oleh sutura setelah pembuluh darah yang luka

diikat (*ligasi*). Luka memar atau kontusi (*contusion wound*), terjadi akibat benturan oleh suatu tekanan dan dicirikan oleh cedera pada jaringan lunak, perdarahan dan pembengkakan.

Luka laserasi atau lecet (*abraded wound*) terjadi akibat kulit bergesekan dengan benda lain yang biasanya dengan benda yang tidak tajam. Sedangkan luka gores (*lacerated wound*), terjadi akibat benda tajam seperti oleh kaca atau kawat. Luka lunak (*punctured wound*) terjadi akibat adanya benda, seperti peluru atau pisau yang masuk ke dalam kulit dengan diameter kecil (Zinn and Swofford, 2014).

#### 2.2.1.2. Tingkat Kontaminasi

Luka dapat digambarkan dengan luka bersih, luka terkontaminasi bersih, luka terkontaminasi, luka kotor atau terinfeksi. Luka bersih (*clear wound*), yaitu luka bedah yang tak terinfeksi yang mana tidak terjadi proses peradangan (inflamasi). Biasanya menghasilkan luka yang tertutup. Luka bersih terkontaminasi (*clean-contaminated wound*), merupakan luka pembedahan dimana saluran respirasi, pencernaan, genital atau perkemihan dalam kondisi terkontrol, kontaminasi tidak selalu terjadi. Luka terkontaminasi (*contaminated wound*), termasuk luka terbuka atau *fresh*, luka akibat kecelakaan dan operasi dengan kerusakan besar dengan teknik aseptis atau kontaminasi dari saluran cerna. Termasuk insisi akut dan inflamasi purulen. Luka kotor atau terinfeksi (*dirty or infected wound*), yaitu terdapat mikroorganisme pada luka. (Zinn and Swofford, 2014)

### 2.2.1.3. Luka berdasarkan gambaran klinis

Luka berdasarkan gambaran klinis dibagi menjadi luka akut, luka kronis, dan luka kombinasi (*Complicated wound*). Luka akut merupakan luka yang sembuh dengan sendirinya dengan proses yang normal, yang baik secara anatomis dan fungsional akan kembali seperti semula. Biasanya penyembuhan terjadi selama 5-10 hari atau sampai 30 hari. Biasanya, merupakan luka yang disebabkan oleh *surgical removing* atau trauma pada jaringan lunak (Velnar *et al.*, 2009).

Luka kronis merupakan luka yang biasanya gagal untuk melewati proses penyembuhan luka secara normal, biasanya disebabkan oleh beberapa factor sehingga menyebabkan luka tidak sembuh. Faktor yang bisa menyebabkan gagalnya penyembuhan luka adalah infeksi, jaringan yang hypoxia, nekrosis, dan jumlah *inflammatory cytocin* yang berlebihan (Velnar *et al.*, 2009). *Complicated wound* merupakan luka kombinasi antara infeksi dan defek jaringan. Infeksi yang terjadi menyebabkan luka menjadi lebih parah dan dapat menimbulkan defek jaringan (Velnar *et al.*, 2009).

### 2.3. Radang (Inflamasi)

Stimulus (rangsang) eksogen dan endogen yang sama yang menyebabkan jejas sel juga menimbulkan reaksi kompleks pada jaringan ikat yang memiliki vaskularisasi yang dinamakan inflamasi (radang). Dalam arti yang paling sederhana, inflamasi adalah suatu respon protektif yang ditujukan untuk menghilangkan

penyebab awal jejas sel serta membuang sel dan jaringan nekrotik yang diakibatkan oleh kerusakan asal (Kumar *et al.*, 2005).

#### 2.4. Fase Penyembuhan Luka

Penyembuhan merupakan proses yang kompleks yang melibatkan sistem imunologis dan biologis. Walaupun ada beberapa bagian dari jaringan dan organ yang berbeda dalam proses penyembuhan luka, berikut adalah fase penyembuhan yang umum terjadi pada jaringan secara singkat (Velnar *et al.*, 2009).

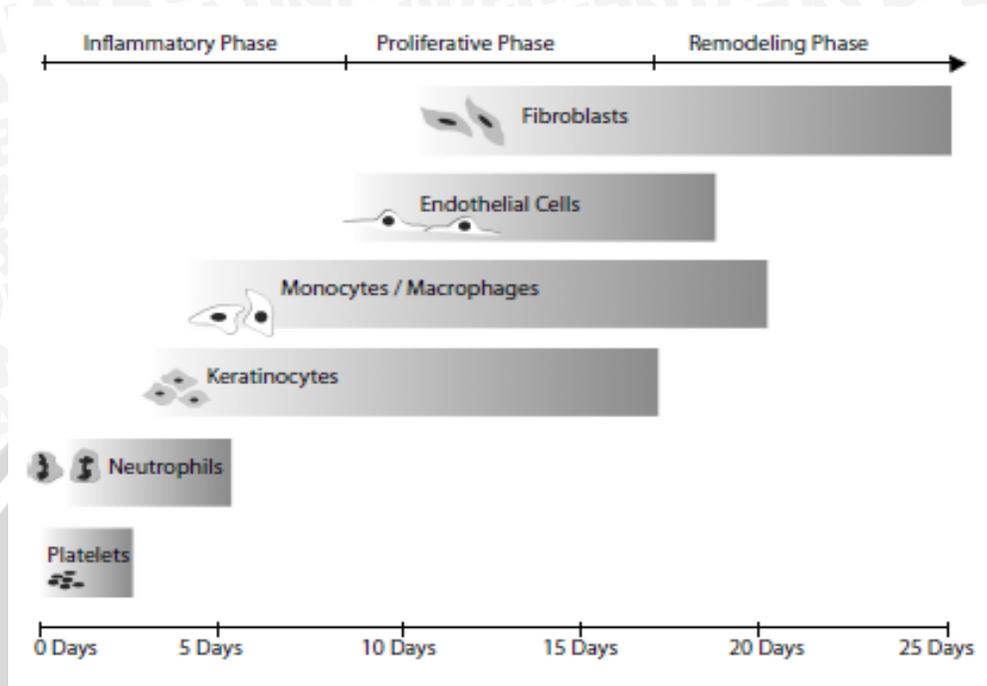
Fase	Proses Selular dan Biofisiologis
Hemostasis	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Konstraksi vascular</li> <li>b. Agregasi trombosit, degranulasi, dan pembentukan fibrin atau thrombin</li> </ul>
Inflamasi	<ul style="list-style-type: none"> <li>c. Infiltrasi neutrophil</li> <li>d. Infiltrasi monosit dan diferensiasi menjadi makrofag</li> <li>e. Infiltrasi limfosit</li> </ul>
Proliferasi	<ul style="list-style-type: none"> <li>f. Re-epitelisasi</li> <li>g. Angiogenesis</li> <li>h. Sintesis kolagen</li> <li>i. Pembentukan matriks ekstraseluler</li> </ul>
Remodeling	<ul style="list-style-type: none"> <li>j. Remodeling kolagen</li> <li>k. Maturasi vascular dan regresi</li> </ul>

Table 2.1. Fase penyembuhan luka secara singkat luka (Thome, Charles H. 2007. *Grabb and Smith's Plastic Surgery*. Walters Kluwer business.).

#### 2.4.1. Fase koagulasi dan hemostatik

Terjadi segera setelah terjadi luka, tujuannya adalah untuk mencegah exsanguinasi (*blood loss*), sehingga bisa menjaga sistem vaskular sehingga fungsi organ vital dapat terjaga dengan baik. Tujuan lainnya adalah untuk menyediakan matriks bagi sel-sel yang dibutuhkan dalam penyembuhan luka. Saat terjadi luka, maka terdapat *microvaskular injury* dan darah akan keluar pada daerah luka, saat itu juga terjadi mekanisme reflek neuronal, sehingga terjadi vasokonstriksi pembuluh darah pada daerah luka. Lalu, faktor koagulasi di aktivasi, baik secara instrinsik maupun ekstrinsik yang akan membimbing terbentuknya agregasi trombosit dan formasi bekuan darah yang bertujuan untuk menghambat terjadinya kehilangan darah (Velnar *et al.*, 2009).

Ketika darah menuju ke arah sisi yang cedera, darah dan trombosit akan bersentuhan dengan kolagen dan komponen matriks ekstraselular. Kontak inilah yang akan memicu pelepasan faktor pembekuan darah dari trombosit dan membentuk formasi dari bekuan darah, yang tersusun dari *fibronectin*, *fibrin*, *vitronectin*, dan *thrombospondin*. Pembentukan bekuan darah tidak hanya penting sebagai *haemostasis*, namun juga penting untuk migrasi sel yang diperlukan untuk penyembuhan luka. Sitoplasma dari trombosit mengandung *α-granule* yang berisi sitokin dan *growth factor*, seperti *Platelets derived growth factor* (PDGF), *transforming growth factor-β* (TGF-β), *epidermal growth factor* (EGF), dan *insulin-like growth factor*. Molekul-molekul tersebut akan mengaktifasi dan menarik sel-sel yang berperan dalam penyembuhan luka seperti neutrofil, makrofag, fibroblast, dan sel endotelial (Velnar *et al.*, 2009).



Gambar 2.1. Sel-sel pada proses penyembuhan luka (Thome, Charles H. 2007. *Grabb and Smith's Plastic Surgery*. Walters Kluwer business.)

#### 2.4.2. Fase inflamasi

Tujuan dari fase inflamasi adalah menstabilisasi pertahanan tubuh terhadap mikroorganisme yang menginvasi. Biasanya berlangsung sekitar 3- 5 hari.

##### 2.4.2.1. Fase inflamasi awal

Diawali dengan fase koagulasi yg terakhir, segera setelahnya fase inflamasi dimulai dengan mengaktifasi neutrofil yang akan menginfiltrasi luka, bertujuan untuk mencegah terjadinya infeksi. Neutrofil akan memfagositosis bakteri, partikel asing dan jaringan yang rusak dengan melepaskan enzim proteolitik (lisosomal). Neutrofil akan terbentuk biasanya pada 24-36 jam setelah terjadinya luka. Aktifitas neutrofil akan berubah dan lama-kelamaan

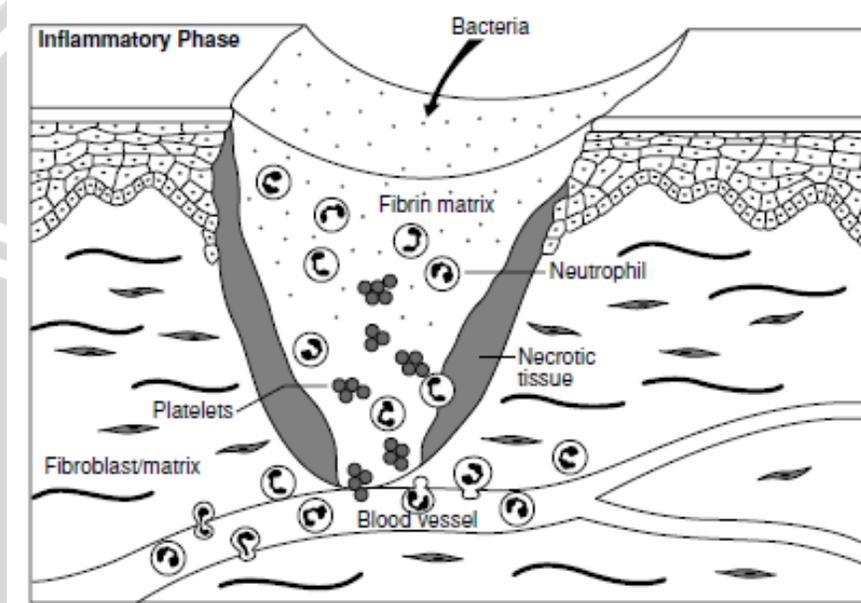
hilang dalam beberapa hari jika bakteri yang terkontaminasi telah difagositosis. Setelah menyelesaikan tugasnya, neutrofil harus di hilangkan, neutrofil akan mengalami apoptosis, sehingga seluruh populasi neutrofil akan hilang tanpa adanya jaringan yang rusak. Sisa sel akan di fagositosisi oleh makrofag (Velnar *et al.*, 2009; Thome, 2007).

#### 2.4.2.2. Fase inflamasi akhir

48 sampai 72 jam setelah terjadinya luka, makrofag muncul dan melanjutkan proses fagositosis. Makrofag merupakan sel yang berasal dari monosit yang teraktifasi ketika mencapai jaringan yang luka menjadi makrofag. Makrofag tertarik terutama karena adanya ekspresi dari *monocyte chemoattractant protein 1* (MCP-1). Makrofag memiliki waktu yang lebih banyak dibandingkan neutrofil dalam memfagositosis dan terus melakukan pekerjaannya dalam pH yang rendah (Velnar *et al.*, 2009; Thome, 2007).

Makrofag memiliki tugas untuk memfagositosis bakteri dan debris, namun makrofag juga memiliki peran sebagai kunci regulator sel *growth factor* seperti TGF- $\beta$  dan mediator lain seperti TNF- $\alpha$ , *heparin binding epidermal growth factor*, *fibroblast growth factor* (FGF), dan kolagenase untuk memproduksi matriks ekstraselular dan neovaskularisasi. Selain itu, makrofag juga memiliki peran penting dalam mengaktifasi keratinosit, fibroblast, dan sel endotelial. Hal ini menjelaskan bahwa, absennya makrofag, akan menimbulkan dampak yang besar bagi penyembuhan luka (Thome, 2007).

Limfosit merupakan sel terakhir yang muncul pada fase inflamasi yang tertarik 72 jam setelah timbul luka oleh aktivitas *interleukin-1* (IL-1) dan *immunoglobulin G* (IgG). IL-1 berperan penting dalam proses regulasi kolagenase, dan membentuk komponen matriks ekstraseluler (Velnar *et al.*, 2009; Thome, 2007).

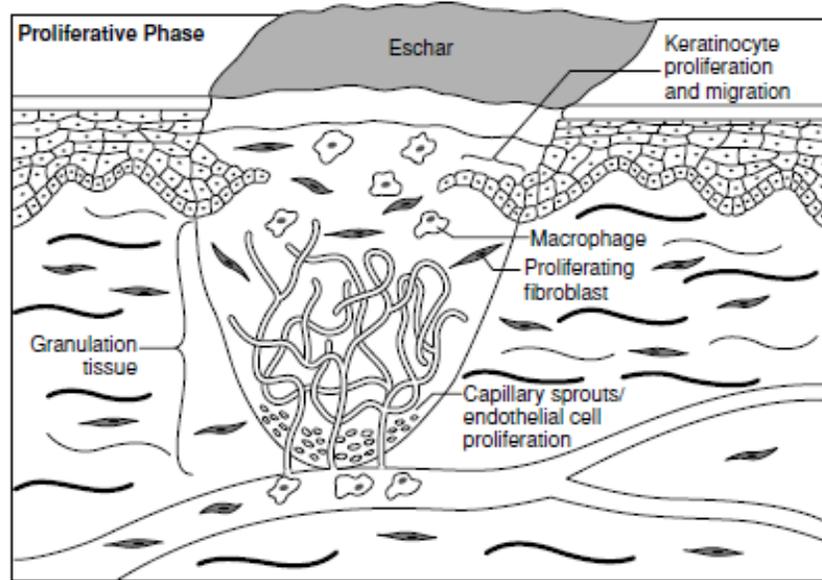


Gambar 2.2. Fase Inflamasi (Thome, Charles H. 2007. *Grabb and Smith's Plastic Surgery*. Walters Kluwer business.)

#### 2.4.3. Fase proliferasi

Ketika hemostasis dan respon imun berhasil di stabilisasikan, jaringan akan memasuki tahap proliferasi. Fase proliferasi dimulai dari hari ke-3 terbentuknya luka sampai dengan 2 minggu kemudian. Karakteristik dari fase proliferasi adalah migrasinya fibroblast dan deposisi matriks ekstraseluler yang baru, yang berperan sebagai pengganti penghubung sementara yang terdiri atas fibrin dan fibronectin.

Secara mikroskopis, dapat terlihat bahwa fase proliferasi merupakan pembentukan formasi jaringan granulasi secara besar-besaran. Terdapat beberapa tahap pada fase proliferasi (Velnar *et al.*, 2009).



Gambar 2.3. Fase proliferasi (Thome, Charles H. 2007. *Grabb and Smith's Plastic Surgery*. Walters Kluwer business.)

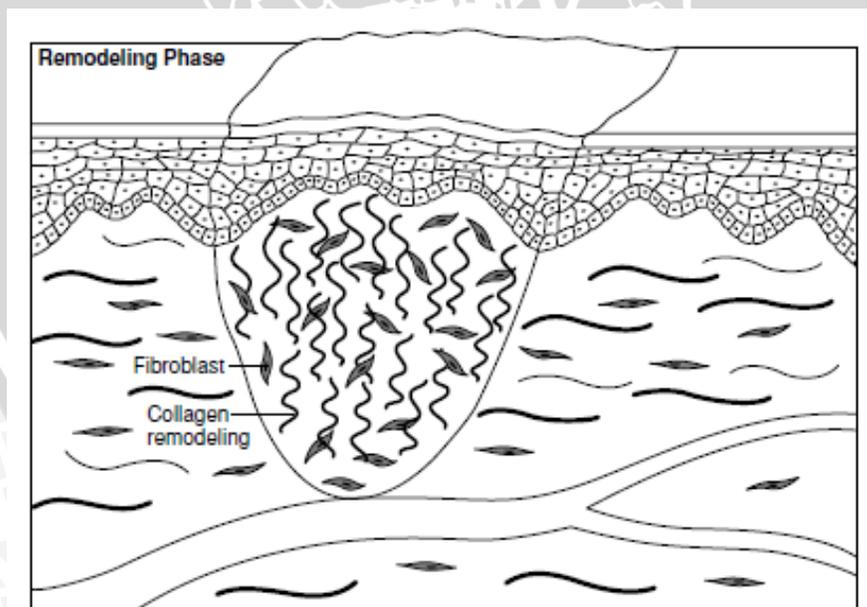
#### 2.4.4. Fase remodeling

Fase terakhir dari penyembuhan luka, fase remodeling memiliki tanggung jawab untuk membentuk jaringan epitel yang baru dan jaringan parut. Sintesis matriks ekstraseluler didalam proses proliferasi dan remodeling dipicu secara parsial oleh pembentukan jaringan granulasi. Fase ini dapat berlangsung selama 1 sampai dua tahun, atau terkadang bisa lebih dari itu. Proses remodeling dari luka di kontrol secara regular dengan tujuan untuk menyeimbangkan antara pembentukan dan perusakan yang bertujuan untuk mencapai proses penyembuhan yang normal.

Bersamaan *mature* nya matriks intraseluler, jaringan kolagen bertambah besar dan asam hyaloronik serta fibronetin berkurang (Velnar *et. al.*, 2009).

Sintesis dan perusakan dari jaringan kolagen, serta proses remodeling matriks ekstraseluler terjadi secara bersamaan dan keduanya saling menyeimbangkan hingga mencapai titik stabil selama 3 minggu pasca terjadinya luka. Enzim matriks *metalloproteinase* yang diproduksi dari neutrofil, makrofag, dan fibroblast di dalam luka merupakan enzim yang bertanggung jawab untuk merusak kolagen. Aktivitas enzim ini secara berkala diregulasi oleh faktor inhibitor. Secara bertahap aktivitas dari jaringan inhibitor yang memproduksi enzim *metalloproteinase* meningkat yang menyebabkan akumulasi matriks yang baru (Velnar *et al.*, 2009).

Hasil akhir dari penyembuhan luka adalah terbentuknya jaringan parut yang sembuh dan *mature* (Velnar *et al.*, 2009).



Gambar 2.4. Fase remodeling (Thome, Charles H. 2007. *Grabb and Smith's Plastic Surgery*. Walters Kluwer business.)

## 2.5. Macam-macam penyembuhan luka

### 2.5.1. Penyembuhan Primer

Salah satu contoh paling sederhana pemulihan luka adalah penyembuhan suatu insisi bedah yang bersih dan tidak terinfeksi di sekitar luka bekas pembedahan. Proses ini disebut dengan penyatuan primer atau penyembuhan primer. Insisi tersebut hanya menyebabkan robekan fokal pada kesinambungan *membrane basalis epitel* dan menyebabkan kematian sel epitel dan jaringan ikat dalam jumlah yang relatif sedikit. Akibatnya, regenerasi epitel menonjol daripada fibrosis. Ruang insisi yang sempit segera terisi oleh darah bekuan fibrin, dehidrasi pada permukaan menghasilkan suatu keropeng yang menutupi dan melindungi tempat penyembuhan (Kumar *et al.*,2005).

Dalam waktu 24 jam, neutrofil akan muncul pada tepi insisi, dan bermigrasi menuju bekuan fibrin. Sel basal pada tepi irisan epidermis mulai menunjukkan peningkatan aktivitas mitosis. Dalam waktu 24 jam hingga 48 jam, sel epitel dari kedua tepi irisan telah mulai bermigrasi dan berproliferasi di sepanjang dermis, dan mendepositkan komponen *membrane basalis* saat dalam perjalanannya. Sel tersebut bertemu di garis tengah di bawah keropeng permukaan, menghasilkan suatu lapisan epitel tipis yang tidak putus (Kumar *et al.*,2005).

Pada hari ke-3, neutrofil sebagian telah besar digantikan oleh makrofag, dan jaringan granulasi secara progresif menginvasi ruang insisi. Serat kolagen pada tepi insisi sekarang timbul, tetapi mengarah vertikal dan tidak menjembatani insisi.

Proliferasi sel epitel berlanjut, menghasilkan suatu lapisan epidermis penutup yang menebal dan terdapat sel fibroblast (Kumar *et al.*, 2005).

Pada hari ke-5, neovaskularisasi mencapai puncaknya karena jaringan granulasi mengisi ruang insisi. Serabut kolagen menjadi lebih berlimpah dan mulai menjembatani insisi. Epidermis mengembalikan ketebalan normalnya karena diferensiasi sel permukaan menghasilkan arsitektur epidermis matur yang disertai dengan keratinisasi permukaan (Kumar *et al.*, 2005).

Selama minggu kedua, penumpukan kolagen dan proliferasi fibroblast masih berlanjut. Infiltrasi leukosit, edema, dan peningkatan vaskularitas telah amat berkurang. Proses panjang “pemutihan” dimulai, dilakukan melalui peningkatan deposisi kolagen di dalam jaringan parut bekas insisi dan regresi saluran pembuluh darah (Kumar *et al.*, 2005).

Pada akhir bulan pertama, jaringan parut yang bersangkutan terdiri atas suatu jaringan ikat sel yang sebagian besar tanpa disertai sel radang dan ditutupi oleh epidermis yang sangat normal. Namun, tambahan dermis yang hancur pada garis insisi akan menghilang secara permanen. Kekuatan regang pada luka meningkat bersama perjalanan waktu (Kumar *et al.*, 2005).

### **2.5.2. Penyembuhan Sekunder**

Pada dasarnya jenis penyembuhan ini sama dengan penyembuhan primer, namun perbedaannya adalah banyaknya jaringan granulasi yang terbentuk. Jika kehilangan sel atau jaringan terjadi lebih luas, seperti pada infark, ulserasi radang,

pembentukan abses, atau bahkan luka besar, proses pemulihannya menjadi lebih kompleks. Pada keadaan ini, regenerasi sel parenkim saja tidak dapat mengembalikan arsitektur asal. Akibatnya, terjadi pertumbuhan jaringan granulasi yang luas kearah dalam dari tepi luka, diikuti dengan penumpukan ECM serta pembentukan jaringan parut. Bentuk penyembuhan ini disebut sebagai *penyatuan sekunder*, atau *penyembuhan sekunder* (Kumar et al., 2005).

Penyembuhan sekunder berbeda beberapa hal dengan penyembuhan primer dalam beberapa hal:

1. Secara instrinsik, kerusakan jaringan yang luas mempunyai jumlah debris nekrotik, eksudat, dan fibrin yang lebih besar yang harus disingkirkan. Akibatnya, reaksi radang menjadi lebih hebat, dan berpotensi lebih besar mengalami cedera sekunder yang diperantai radang.
2. Jaringan granulasi akan terbentuk dalam jumlah yang jauh lebih besar. Kerusakan yang lebih luas meningkatkan jumlah jaringan granulasi yang lebih besar untuk mengisi kekosongan dalam arsitektur stroma dan menyediakan kerangka pertumbuhan kembali epitel jaringan yang mendasari. Pada umumnya, jaringan granulasi yang lebih besar akan menghasilkan suatu massa jaringan parut yang lebih besar.
3. Penyembuhan sekunder menunjukkan fenomena kontraksi luka. Sebagai contoh, dalam waktu 6 minggu kerusakan kulit yang luas dapat berkurang menjadi 5%-10% dari ukuran semula, terutama melalui kontraksi. Proses ini dianggap berasal dari adanya miofibroblas,

yaitu fibroblast yang diubah yang menunjukkan berbagai gambaran ultrastruktural dan fungsional sel otot polos kontraktile.

(Kumar *et al.*, 2005)

### 2.5.3. Faktor-faktor yang mempengaruhi penyembuhan luka

Terdapat beberapa factor resiko yang mempengaruhi proses penyembuhan luka pasca ekstraksi gigi seperti usia, kondisi hormonal, nutrisi, vaskularisasi, serta invasi bakteri (Peterson, 2004).

### 2.6. Fase Penyembuhan Luka Pasca Pencabutan Gigi

Penyembuhan luka pasca pencabutan gigi adalah salah satu contoh penyembuhan sekunder. Segera setelah gigi dikeluarkan dari soket, darah akan mengisi soket. Baik secara ekstrinsik maupun intrinsik, faktor-faktor pembekuan darah segera diaktivasi. Pembekuan darah terjadi sekitar 24-48 jam pertama dengan pembengkakan dan dilatasi pembuluh darah pada sisa ligament periodontal, dan diikuti dengan migrasinya leukosit dan pembedakan lapisan fibrin (Peterson, 2004).

Pada minggu pertama, bekuan darah membentuk jembatan dimana sel-sel inflamasi akan bermigrasi. Epitel pada pinggiran luka akan terbentuk di atas permukaan untuk mengatur pembekuan. Osteoklas akan terakumulasi pada *alveolar bone crest* untuk mempersiapkan tahapan *active crestal resorption*. Angiogenesis terjadi pada sisi ligamen periodontal. Pada minggu kedua, pembekuan berlanjut untuk mengatur fibroplasia dan pembuluh darah yang baru (angiogenesis) akan berpenetrasi ke dalam sentral bekuan darah. Dan trabekula dari osteosit menyebar

ke dalam bekuan darah melalui alveolus, dan resorpsi osteoklastik dari tepi kortikal soket alveolar akan menjadi lebih jelas. Pada minggu ketiga, soket pasca ekstraksi dipenuhi dengan jaringan granulasi dan akan terjadi bentukan tulang dengan sedikit kalsifikasi pada luka. Kemudian permukaan luka akan tertutupi oleh epitelisasi secara sempurna, dengan sedikit atau tanpa jaringan parut. *Active bone remodeling* dengan deposisi dan resorpsi akan berlanjut sampai beberapa minggu (Peterson, 2004).

Terkadang pembekuan darah yang gagal terbentuk atau mungkin hancur, dapat menyebabkan terjadinya *localized alveolar osteitis*. Sehingga, penyembuhan tertunda dan soket menutup secara bertahap. Dengan absennya matriks jaringan granulasi yang sehat, aposisi dari regenerasi tulang untuk mempertahankan tulang alveolar berlangsung lambat. Jika dibandingkan dengan soket yang normal, soket yang terinfeksi akan tetap terbuka atau tertutup sebagian dengan epitel hiperplastik untuk waktu yang lama (Peterson, 2004).

## 2.7. Makrofag

Makrofag sering disebut sebagai histiosit, makrofag hampir sama banyaknya dengan fibroblast dalam jaringan ikat longgar, dan terutama banyak didaerah yang kaya akan pembuluh darah. Pada umumnya, makrofag merupakan sel dengan bentuk yang tidak beraturan dengan cabang-cabang yang pendek. Kadang memiliki cabang yang tipis panjang apabila dirangsang, makrofag dapat melakukan gerakan amemoid, dan memiliki bentuk yang sangat tidak teratur (Gartner and Hiatt, 2007).

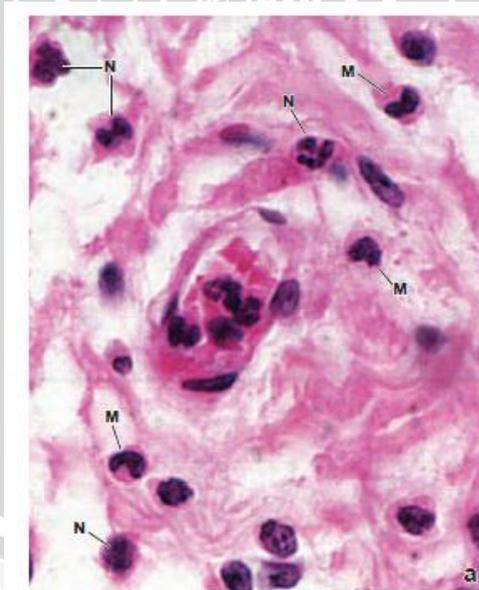
Makrofag berukuran antara 10 sampai 30  $\mu\text{m}$  dan umumnya memiliki inti lonjong atau berbentuk ginjal yang letaknya eksentris. Permukaannya tidak rata dan bervariasi seperti pendek atau memiliki filopodia. Makrofag yang aktif akan melipat membrane plasmanya untuk bergerak dan memfagositosis. Sitoplasmanya basofilik dan mengandung vakuola dan granul kecil (Gartner and Hiatt, 2007).

Keanekaragaman ciri morfologis makrofag juga berlaku pada metabolismenya yang bervariasi berdasarkan aktivitas fisiologis sel dan lingkungannya. Makrofag paru menunjukkan tingkat glikolisis aerobik yang tinggi (sedikit berhubungan dengan tekanan oksigen tinggi yang terdapat di daerah setempat), sedangkan makrofag periosteum memiliki tingkat glikolisis anaerobik tinggi. Bila makrofag distimulasi (dengan menyuntikan substansi asing atau karena infeksi), makrofag mengubah morfologi dan metabolismenya. Dengan demikian maka disebut makrofag yang diaktifkan dan memiliki ciri khas yang tidak terdapat pada keadaan tidak aktif. Makrofag yang diaktifkan, memperlihatkan peningkatan aktivitas metabolik dan aktivitas enzim lisosom. Makrofag yang aktif dapat berperan serta dalam peradangan dan perbaikan; misalnya kolagenase, dan menunjukkan peningkatan kemampuan memusnahkan sel tumor (Junqueira et al., 2005).

Makrofag merupakan agen penting untuk pertahanan, karena dapat bergerak dan berdaya fagositosis, makrofag dapat bertindak sebagai pembersih, menelan sel darah yang keluar dari pembuluh darah, sel mati, bakteri, dan benda asing. Selama fagositosis, zat renik partikel kecil dimasukkan melalui invaginasi membran sel. Begitu partikel yang difagositosis terbuungkus dalam membrane sel yang melipat ke dalam terlepas dan menjauhi permukaan sel masuk sitoplasma, maka disebut

sebagai fagosom. Materi organik yang ditelan dihancurkan oleh kerja enzim proteolitik intrasel yang berasal dari lisosom primer. Yang terakhir menyatu dengan fagosom membentuk lisosom sekunder yang kemudian berlanjut lisis menjadi bahan sisa. Benda asing yang tahan terhadap pencernaan dapat tinggal dalam sitoplasma untuk waktu yang tidak menentu (Leeson *et al.*, 1996).

Pada proses penyembuhan luka, makrofag memiliki peranan yang penting. Saat proses radang kronik, monosit memasuki jaringan dan berdiferensiasi menjadi sel makrofag yang akan memfagositosis jaringan yang rusak termasuk PNM yang telah mati. Fungsi makrofag disamping memfagositosis adalah mensintesis kolagen, membentuk jaringan granulasi bersama-sama dengan fibroblast, memproduksi *growth factor* yang berperan pada reepitelisasi dan membentuk pembuluh kapiler baru atau angiogenesis (Kumar *et al.*, 2005).



Gambar 2.5. Sel-sel jaringan ikat, makrofag (M) dan neutrofil (N). (Ross, Michael H. and Wojciech Pawlina. 2011. *Histology: A Text and Atlas* 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia.)

## 2.8. Tumbuhan Alpukat

### 2.8.1. Morfologi Tumbuhan Alpukat

Tanaman ini berasal dari Amerika Tengah, tumbuh liar di hutan-hutan, banyak yang juga ditanam di kebun, dan ada yang di pekarangan rumah yang lapisan tanahnya gembur dan subur serta tidak tergenang air. Diperkirakan masuk ke Indonesia pada abad ke-18. Tumbuhan ini pohonnya kecil dan memiliki akar tunggang, batang berkayu, bulat, warnanya coklat, banyak bercabang, ranting berambut halus. Daun tunggal, letaknya berdesakan diujung ranting, bentuknya jorong sampai bundar telung memanjang, tebal seperti kulit ujung dan pangkal yang runcing. Tepi rata kadang agak menggulung ke atas, bertulang menyirip, daun muda warnanya kemerahan dan berambut rapat, daun tua warnanya hijau dan gundul. Bunganya majemuk, buahnya berbentuk bola dan bulat telur, warnanya hijau atau hijau kekuningan, daging buah jika sudah masak lunak, warnanya hijau kekuningan. Biji berbentuk bulat seperti bola, keping biji putih kemerahan (BAPPENAS, 2000).



Gambar 2.6. Daun Alpukat (Hoddler, Mark. 2015. *The Biology and Management of the Persea Mite.*)

### 2.8.2. Sistematika Tumbuhan Alpukat

Sistematika tumbuhan alpukat sebagai berikut:

1. Kingdom : Plantae
2. Devisi : Spermatophyta
3. Class : Dicotylendonae
4. Ordo : Ranunculales
5. Family : Lauraceace
6. Genus : Persea
7. Spesies : *Persea americana* Mill.

(BAPPENAS, 2000)

### 2.8.3. Manfaat Daun Alpukat

Bagian tanaman alpukat yang banyak dimanfaatkan adalah buahnya. Biasanya dikonsumsi sebagai buah segar. Selain itu, di daerah Eropa buah alpukat digunakan sebagai bahan pangan yang dapat diolah menjadi berbagai makanan. Manfaat lain buah alpukat adalah sebagai bahan dasar kosmetik. Daun alpukat banyak digunakan masyarakat Indonesia sebagai tanaman obat. Daun alpukat muda sering digunakan sebagai obat batu ginjal dan rematik (BAPPENAS, 200).

Dalam penelitian oleh Zuhrotun (Zuhrotun, 2007) biji alpukat dapat dimanfaatkan sebagai antidiabetes. Selain itu, menurut penelitian Leite dkk. (Leite *et al.*, 2009) biji alpukat memiliki efek *antimicrobial* dan *antifungal*.

### 2.8.4. Kandungan Daun Alpukat

Daun alpukat memiliki kandungan berupa saponin, polifenol, flavonoid, dan alkaloid. Hasil penapisan fitokimia ekstrak daun alpukat menunjukkan adanya golongan senyawa flavonoid, tanin katekat, kuinon, saponin, dan steroid/triterpenoid (Arukwe *et al.*, 2012).

Constituents	Daun	Buah	Biji
Saponins	1,29±0,08	0,14±0,01	19,21±2,81
Tanins	0,68±0,0	0,012±0,03	0,24±0,12
Flavonoids	8,11±0,14	4,25±0,16	1,90±0,07
Cyanogenic glycosides	ND	ND	0,06±0,02
Alkaloids	0,51±0,21	0,14±0,00	0,72±0,12
Phenols	3,41±0,64	2,94±0,13	6,14±1,28
Steroids	1,21±0,14	1,88±0,19	0,09±0,00

Values are means±standart deviations of triplicate determinations

ND = Not Detected

Tabel 2.2. Perbandingan senyawa flavonoid, tanin, katekat, kuinon, saponin, dan steroid pada daun, buah, dan biji alpukat (Arukwe *et al.*, 2012).

#### 2.8.4.1. Saponin

Saponin merupakan senyawa glikosida kompleks dengan berat molekul tinggi yang dihasilkan terutama oleh tanaman dan beberapa bakteri. Saponin memiliki sifat larut dalam air namun tidak larut dalam eter. Saponin tersusun atas inti steroid dengan molekul karbohidrat. Sedangkan saponin tripenoid tersusun atas suatu triterpen dengan molekul karbohidrat (Suparjo, 2015).

Saponin memiliki fungsi sebagai antiinflamasi, antibakteri, dan antikarsinogenik (Barbosa, 2014). Saponin memiliki kemampuan untuk menstimulasi sel yang memediasi sistem imun. Selain itu, menurut Francis

dkk. (Fancis et al., 2002) memaparkan bahwa saponin dapat menginduksi produksi sitokin seperti IL-1 yang akan memediasi stimulasi imun. Saponin dilaporkan dapat mempengaruhi proses penyembuhan luka. Menurut kanzaki dkk (Kanzaki et al., 1998), saponin memiliki kemampuan untuk mengubah metabolisme ekstraselular, mengaktifasi TGF- $\beta$ , dan menstimulasi sintesis fibroblast dan fibronektin.

#### 2.8.4.2. Flavonoid

Flavonoid merupakan senyawa fenol terbesar yang ditemukan dalam, biasanya terdapat pada buah-buahan, sayuran-sayuran, gandum, teh, bunga dan kacang-kacangan. Flavonoid memiliki peran penting dalam fotosintesis tumbuhan. Biasanya senyawa ini memiliki rantai karbon dan inti *flavan* (Sandhar et al., 2011). Aktivitas farmakologi dari flavonoid adalah sebagai anti-inflamasi, anti-oksidan, antialergi, antiviral, antitrombolik, dan antikarsinogenik (Nijveldt *et al.*, 2001). Adanya flavonoid berfungsi untuk membatasi pelepasan mediator inflamasi. Aktivitas antiinflamasi flavonoid dilakukan dengan menghambat siklooksigenase dan lipoksigenase sehingga terjadi pembatasan jumlah sel inflamasi yang bermigrasi ke jaringan permukaan. Selanjutnya reaksi inflamasi akan berlangsung lebih cepat dan kemampuan proliferasi dari TGF- $\beta$  tidak terhambat. Selain itu, flavonoid juga terbukti dapat memicu pelepasan sitokin (Nijveldt *et al.*, 2001).