

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Bekicot (*Achatina fulica*)

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

2.1.1 Taksonomi

Taksonomi bekicot menurut (Turgeon, 1988) adalah sebagai berikut :



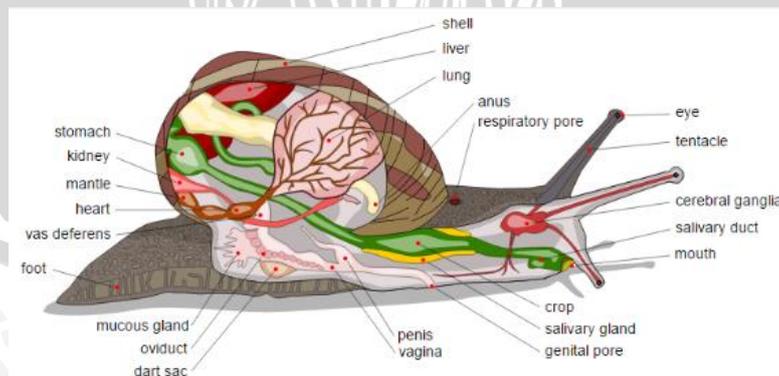
Kingdom	: Animalia
Subkingdom	: Bilateria
Infrakingdom	: Prostomia
Superfilum	: Lophozoa
Filum	: <i>Mollusca</i>
Kelas	: <i>Gastropoda</i>
Ordo	: <i>Stylommatophora</i>
Famili	: <i>Achatinidae</i>
Sub family	: <i>Achatininae</i>
Genus	: <i>Achatina</i>
Subgenus	: <i>Lissachatina</i>
Species	: <i>Achatina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



Gambar 2.1 Bekicot (*Achatina fulica*), (Prasad, 2004)

2.1.2 Morfologi

Cangkang dari bekicot (*Achatina fulica*) terdiri dari 7-9 uliran yang berbentuk cembung, dengan bentuk tubuh yang cembung dan bengkak dan menyempit / runcing pada bagian puncak berbentuk kerucut. *Achatina fulica* tidak memiliki insang dan operkulum, tetapi memiliki 2 pasang tentakel dengan tentakel posterior yang bermata. Rongga pada mantel berfungsi sebagai paru-paru. (Kumprataung et al, 1989). Panjang bekicot dewasa dapat mencapai 20 cm, tetapi rata-rata panjangnya sekitar 5-10 cm dengan diameter sekitar 12 cm. Sedangkan berat rata-rata *Achatina fulica* adalah sekitar 32 gram. *Achatina fulica*



Gambar 2.2 Morfologi Bekicot (*Achatina fulica*)

Sumber : Wikipedia

dapat hidup hingga 3-5 tahun, namun dapat juga hidup hingga 9 tahun (Cooling, 2005; Prasad et al, 2004).

2.1.3 Asal Usul dan Daerah Distribusi

Achatina fulica berasal dari Afrika dan saat ini didistribusikan secara luas di Jepang, kepulauan India, Australia, Asia Tenggara, dan pada benua Amerika (Albuquerque et al, 2008). Namun, sejak tahun 1933, bekicot telah ditemukan disekitar Jakarta, sumber lain menyatakan bahwa bekicot jenis *Achatina fulica* masuk ke Indonesia pada tahun 1942 (masa pendudukan Jepang). Sampai saat ini, bekicot jenis *Achatina fulica* banyak terdapat di Pulau Jawa (Bappenas, 2000).

2.1.4 Habitat

Achatina fulica biasanya ditemukan pada negara tropis, dan cuaca yang lembab. Spesies ini muncul pada daerah agrikultural, daerah pesisir dengan tanah yang basah, hutan dengan tumbuhan natural, tepi pantai, semak belukar, dan perkotaan. Bekicot ini juga berkembang dengan baik pada tepi hutan dan lereng. Namun, lebih banyak ditemukan pada dataran rendah yang panas dan daerah lereng yang hangat dan lembab. *Achatina fulica* tetap aktif / hidup pada suhu kisaran 9 – 29°C, dan dapat bertahan hingga suhu 2°C dengan kondisi hibernasi dan 30°C dengan cara dorman. *Achatina fulica* hidup aktif pada malam hari dan pada banyak kasus dapat menghabiskan waktunya terpendam dalam tanah. *Achatina fulica* dapat beradaptasi dengan suhu yang kering dan dingin dan dapat hibernasi pada tanah yang lunak dengan kedalaman 10 – 15 cm dalam jangka waktu hingga 1 tahun (Prasad et al, 2004).

2.1.5 Sifat dan Khasiat Bekicot

Bekicot (*Achatina fulica*) berfungsi sebagai salah satu bahan tradisional yang digunakan untuk pengobatan luka. Lendir bekicot mempunyai nilai biologis yang tinggi dalam penyembuhan dan penghambatan proses inflamasi. Menurut Berniyanti (2007), bahwa lendir bekicot mengandung peptida antimikroba yang dapat mempengaruhi viabilitas ultrastruktur bakteri gram negatif dan gram positif melalui nilai biologis yang tinggi dalam penyembuhan dan penghambatan proses inflamasi. Glikokonjugat utama pada lendir bekicot yaitu glikosaminoglikan disekresi oleh granula-granula yang terdapat didalam tubuh bekicot dan terletak di permukaan luar. Lendir bekicot juga dapat mempercepat proses angiogenesis sehingga mempengaruhi kecepatan penyembuhan luka (Mandala, 2015).

2.2 Heparan sulfat

Kandungan lendir bekicot yang paling berpengaruh terhadap proliferasi fibroblast adalah *Heparan sulfat* yang bermanfaat dalam proses penyembuhan luka dengan membantu proses pembekuan darah dan proliferasi sel fibroblast (Nuringtyas, 2008).

Heparan sulfat berperan penting dalam mengatur interaksi antara sel dan matriks ekstraseluler. *Heparan sulfat* menstimulasi adhesi dari sel dengan matriks ekstraseluler dengan mengikat diri mereka sendiri ke matriks makromolekul, seperti fibronectin atau laminin. *Heparan sulfat* pada luka akut bekerja setelah 24-72 jam setelah luka timbul, mengikat heparin untuk mengikat faktor pertumbuhan (Hb-EGF), yang dapat berperan sebagai agen mitogenik bagi fibroblast, sel otot halus, dan sel epitel. Namun, setelah luka

pada kulit, *Heparan sulfat* proteoglikan, syndecan-4, diregulasi didalam jaringan granulasi pada fibroblast dan sel endotel, yang dapat membuat syndecan-4 memimpin proses penyembuhan luka dan angiogenesis (Olczyk et al, 2015).

Heparan sulfat berkontak dengan heparin (faktor pertumbuhan), yang meregulasi sel pertumbuhan, motilitas, dan morfogenesis dari sel epitelial/sel endotelial dan menstimulasi perbaikan epitelial dan neovaskularisasi. *Heparan sulfat* juga membuat faktor pertumbuhan fibroblast (FGF) bertanggung jawab dalam proliferasi sel, diferensiasi, transduksi sinyal, dan angiogenesis (Olczyk et al, 2015).

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

2.3 Pencabutan Gigi

2.3.1 Definisi

Pencabutan gigi merupakan suatu proses pengeluaran gigi dari alveolus, dimana pada gigi tersebut sudah tidak dapat dilakukan perawatan lagi. Pencabutan gigi juga merupakan suatu tindakan pembedahan yang melibatkan jaringan bergerak dan jaringan lunak dari rongga mulut, akses yang dibatasi oleh bibir dan pipi, dan selanjutnya dihubungkan atau disatukan oleh gerakan lidah dan rahang (Suryani, 2013).

2.3.2 Luka Pasca Pencabutan Gigi

Setelah terjadi perlukaan akan terjadi respon inflamasi yang menyebabkan sel-sel di sekitar luka mulai bekerja meningkatkan produksi kolagen dan melakukan regenerasi jaringan (Ilodigwe dkk.,

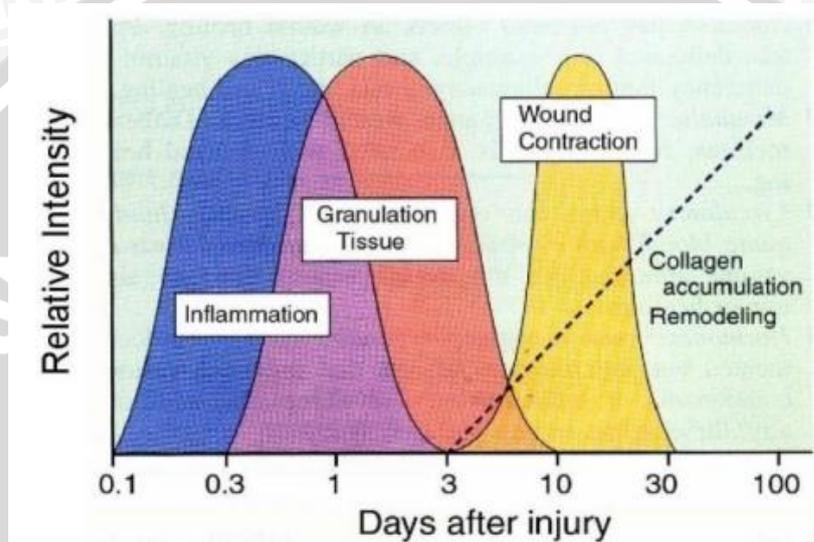
2012). Pencabutan gigi tidak terlepas dari beberapa komplikasi normal yang menyertainya seperti terjadinya perdarahan sesaat, oedem (pembengkakan) dan timbulnya rasa sakit. Komplikasi sendiri merupakan kejadian yang merugikan dan timbul diluar perencanaan dokter gigi. (Suryani, 2013).

Peradangan merupakan respon dasar terhadap adanya kerusakan jaringan atau luka pasca pencabutan gigi yang kemudian dilanjutkan dengan proses penyembuhan (Lawler et al, 1992). Terdapat banyak faktor yang dapat mempengaruhi proses penyembuhan luka. Berbagai growth factor misalnya *platelet-derived growth factor* (PDGF), *fibroblastt-derived growth factor* (FGF), dan *transforming growth factors* (TGF) α dan β berperan pada proses penyembuhan luka dengan cara menginduksi proliferasi berbagai sel seperti fibroblast, sel endothelial, dan sel epithelial (Shai dan Maibach, 2005).

2.4 Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka merupakan suatu proses yang kompleks, tetapi pada umumnya terjadi secara teratur. Penyembuhan luka adalah proses pergantian sel mati oleh sel hidup yang terjadi melalui proses regenerasi dan organisasi, dengan hasil akhir yang tergantung dari keseimbangan lokal diantara kedua faktor tersebut. Penyembuhan luka juga dapat diartikan sebagai suatu proses pembentukan jaringan sehingga kembali seperti semula, atau dengan kata lain terjadinya pergantian jaringan yang rusak atau mati oleh jaringan baru yang melalui proses regenerasi maupun reparasi (Kumar, 2005).

Berikut ini adalah gambar sebuah proses penyembuhan luka pada kulit. Proses ini melibatkan regenerasi epitel maupun pembentukan jaringan ikat, dan penggambaran prinsip umum yang berlaku pada penyembuhan luka di semua jaringan. Secara umum proses penyembuhan luka terdiri dari empat fase, yaitu fase hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan *remodelling* (Kumar 2007). Keterangan mengenai keempat fase ini dapat dilihat pada gambar 2.3



Gambar 2.3 Fase Penyembuhan Luka Secara Berurutan (Yusuf, 2013)

Proses pertama penyembuhan yaitu inflamasi. Inflamasi adalah reaksi lokal yang aktif dari jaringan vaskular dan jaringan ikat tubuh pada saat terjadinya iritasi, sehingga dalam perkembangannya berupa suatu eksudat yang kaya akan protein dan sel. Reaksi ini bertujuan sebagai pelindung dan membatasi atau menghilangkan iritasi selama proses mekanisme perbaikan jaringan berlangsung (Fragiskos, 2007).

Radang merupakan reaksi pertahanan tubuh yang aktif dan kompleks meliputi respon vaskular, migrasi, dan pergerakan sel leukosit, dan reaksi sistemik karena adanya mikroba dan kerusakan sel/jaringan. Jejas bisa berupa rangsang fisik (suhu, trauma, tekanan, listrik, sinar matahari, dan lain-lain),

rangsang kimia (asam dan basa yang kuat, keracunan obat) dan rangsang biologi (kuman patogen, bakteri, virus, jamur). Respon inflamasi ini berhubungan dengan proses penyembuhan luka (Kumar, 2005).

Berdasarkan waktu terjadinya, peradangan dibagi menjadi tiga macam, yaitu radang akut, radang sub akut, dan radang kronis. Namun sulit ditentukan sampai batas mana peradangan akut berlangsung dan kapan juga peradangan kronis dimulai (Fragiskos, 2007).

Radang akut pada umumnya berlangsung singkat, hanya beberapa jam hingga 2 hari (48 jam) setelah tubuh mendapat jejas dan menunjukkan usaha tubuh untuk menghancurkan atau menetralkan faktor penyebabnya. Tanda-tanda klasik (*cardinal symptoms*) pada peradangan akut adalah *rubor* (kemerahan), *calor* (panas), *tumor* (bengkak), *dolor* (nyeri), *functio laesa* (hilangnya fungsi). *Rubor* atau kemerahan merupakan hal pertama yang terlihat di daerah yang mengalami peradangan. Ketika reaksi peradangan mulai timbul maka arteriol yang mensuplai daerah tersebut melebar, sehingga darah yang mengalir ke dalam mikrosirkulasi lokal lebih banyak. Hal ini menyebabkan kapiler-kapiler yang sebelumnya kosong atau terisi sebagian akan dengan cepat terisi penuh oleh darah sehingga menyebabkan warna merah karena peradangan akut (Price, 2006).

Keadaan ini disebut *hyperemia*. *Calor* atau panas terjadi bersamaan dengan kemerahan dari reaksi peradangan yang hanya terjadi pada permukaan tubuh, yang dalam keadaan normal lebih dingin dari 37 °C yang merupakan suhu normal tubuh. *Dolor* atau rasa sakit dari reaksi peradangan dapat timbul karena perubahan pH lokal atau konsentrasi lokal ion-ion tertentu yang dapat merangsang ujung-ujung saraf. Hal yang sama yaitu pengeluaran zat kimia bioaktif lainnya juga dapat merangsang saraf. Selain itu, pembengkakan jaringan yang meradang mengakibatkan peningkatan tekanan

lokal yang dapat menimbulkan rasa sakit. Pembengkakan ditimbulkan oleh pengiriman cairan dan sel-sel dari sirkulasi darah ke jaringan-jaringan interstisial. Campuran dari cairan dan sel yang tertimbun di daerah peradangan disebut eksudat. Manifestasi yang terjadi pada peradangan tersebut dapat mengakibatkan gangguan fungsi atau *functio laesa*. Adanya bengkak pada daerah jejas disertai nyeri dan sirkulasi yang tidak normal menyebabkan fungsi yang abnormal juga (Price, 2006).

Keradangan ini dapat disertai invasi bakteri dan tanpa invasi bakteri. Jaringan yang mengalami peradangan tanpa invasi bakteri akan segera mengalami *repair* yang merupakan proses penyembuhan. Proses radang akut melibatkan sel leukosit, yaitu neutrofil. Neutrofil adalah sel darah putih yang intinya berlobus tidak beraturan atau *polimorf*, oleh karena itu, sel ini disebut *Polymorphonuclear* (PMN). Fungsi utama sel ini adalah fagositosis karena mempunyai banyak lisosom untuk mencerna bakteri dan sel yang sudah tidak berguna lagi serta berumur pendek. Selain sel PMN juga terjadi perubahan dasar pada jaringan vaskular yaitu vasodilatasi dan meningkatnya permeabilitas dinding kapiler. Hal ini disebabkan oleh zat kimia yang terlepas seperti histamin, serotonin, dan lain-lain yang merangsang terjadinya perubahan tersebut ketika terdapat luka/cidera (Farida, 2003).

Radang kronis berlangsung (> 48 jam) dan dihubungkan dengan derajat kerusakan jaringan serta sering dihubungkan dengan proses penyembuhan. Biasanya radang kronis timbul diawali dengan radang akut tetapi dapat pula tanpa diawali dengan radang akut. Terjadinya radang kronis menunjukkan usaha tubuh melokalisasi agen penyebab dan memperbaiki kerusakan yang terjadi. Secara histologis, radang kronis biasanya ditandai dengan terbentuknya jaringan granulasi yang terdiri dari infiltrasi sel radang kronis (makrofag, limfosit, dan sel plasma), proliferasi pembuluh darah kapiler, dan

proliferasi fibroblas yang merupakan manifestasi awal kesembuhan sel atau jaringan (Farida, 2003).

Saat radang kronis, monosit memasuki jaringan dan berdiferensiasi menjadi sel makrofag akan memfagosit jaringan yang rusak termasuk PMN yang telah mati dan akan menghasilkan TGF- β (*Transforming Growth Factor-Beta*) yang membantu proliferasi fibroblas yang kemudian mencerna agen termasuk bakteri di dalam vakuolanya. Kemudian sel makrofag akan segera menampilkan antigen yang telah diproses melalui MHC (*Major Histocompatibility Complex*) yang terletak di permukaan makrofag hingga dikenal oleh sel T-*helper* yang kemudian dapat menginduksi limfosit B menjadi sel plasma yang akan menghasilkan antibodi (Kumar, 2005).

Lalu dilanjutkan fase kedua yaitu proliferasi. Fase ini dimulai pada hari ketiga pasca luka dan dapat berlangsung selama tiga minggu. Fase ini menunjukkan formasi dari jaringan granulasi yang mengandung sel-sel peradangan, fibroblas, dan bakal pembuluh darah yang tertutup di dalam matriks yang kendor (Peterson, 2004).

Tahap awal yang penting pada fase ini adalah perbaikan mikrosirkulasi untuk menyuplai oksigen dan nutrisi yang dibutuhkan untuk memenuhi kebutuhan metabolisme perbaikan jaringan. Regenerasi dari pembuluh darah baru (angiogenesis) dirangsang oleh keadaan hipoksia luka serta beberapa *growth factors* khususnya VEGF, FGF-2 (*Fibroblast Growth Factor-2*), dan TNF- β (*Tumor Necrosis Factor- β*). Pada waktu yang sama, fibroblas bermigrasi ke tempat luka sebagai respon pada sitokin dan *growth factors* yang dikeluarkan oleh sel-sel radang dan jaringan yang terluka. Fibroblas mensintesis ECM (*Extracelullar Matrix*) yang baru dan *immature collagen* tipe III. Serat-serat kolagen mendukung pembuluh darah yang baru terbentuk untuk terus menyuplai luka. (Peterson, 2004).

Fibroblas yang terstimulasi ini juga mengeluarkan *growth factors* yang selanjutnya akan menghasilkan *feedback* untuk mempertahankan proses perbaikan yang berlangsung. Deposisi kolagen ini akan meningkatkan *tensile strength* dari luka dan menurunkan kebutuhan akan material penutup untuk penutupan tepi luka. Generasi yang adekuat dari kolagen dan ECM serta berakhirnya sintesis matriks menunjukkan adanya regulasi penyembuhan normal yang tepat. (Peterson, 2004).

Epitel baru yang terbentuk pada permukaan bagian dermis berfungsi untuk menutupi permukaan luka. Sel-sel epidermis yang ada pada tepi luka akan berproliferasi dan menutupi kembali permukaan yang berada diatas membran dasar. Proses reepitelisasi ini terjadi lebih cepat pada luka di mukosa mulut daripada luka pada kulit. Proses ini dipengaruhi oleh jaringan ikat kontraktile yang dapat mengerut untuk menarik tepi luka yang satu dengan yang lain (Peterson, 2004).

Setelah fase proliferasi, terjadi fase remodeling pada jaringan luka yang *immature*. Fase ini dapat terjadi selama beberapa tahun. Seiring dengan menurunnya proses metabolisme pada penyembuhan luka, hubungan dari pembuluh-pembuluh darah juga menurun. Matriks kolagen juga akan menurun dan fibroblas mulai menghilang. Kolagen tipe III akan digantikan oleh kolagen tipe I yang lebih kuat. Hal ini menyebabkan *tensile strength* luka meningkat dan akan mendekati 80% kekuatan aslinya. Homeostasis kolagen bekas luka dan ECM sebagian besar diatur oleh serin protease dan MMPs (*Matrix Metalloproteinases*) dibawah kendali sitokin (Peterson, 2004).

2.5 Penyembuhan Luka Pasca Pencabutan Gigi

Proses penyembuhan luka pencabutan gigi pada dasarnya tidak berbeda dengan penyembuhan luka pada bagian tubuh lainnya. Semua tahapan saling *overlapping*. Adapun prosesnya berlangsung sebagai berikut :

- a. Pada tahap pertama, bekuan darah terbentuk dan terdiri dari sel darah merah dan sel darah putih dengan rasio yang sama seperti yang ada dalam sirkulasi darah. Bekuan darah tersebut disertai dengan pengendapan benang-benang fibrin.
- b. Pada tahap kedua, pada hari ke-4 sampai 5 terjadi penggantian bekuan darah oleh jaringan granulasi yang sehat.
- c. Pada tahap ketiga, jaringan ikat secara bertahap menggantikan jaringan granulasi pada hari ke-14 sampai 16.
- d. Pada tahap keempat, mulai terjadi pembentukan tulang pada hari ke-7 dengan terbentuknya *fibrillar, poorly calcified osteoid* pada dasar dan tepian soket. Serta pengisian 2/3 soket gigi oleh trabekula pada hari ke-38.
- e. Pada tahap kelima, epitel mulai tumbuh atau ber-regenerasi pada hari ke-4 dan akan menutupi soket secara sempurna setelah hari ke 24-35.

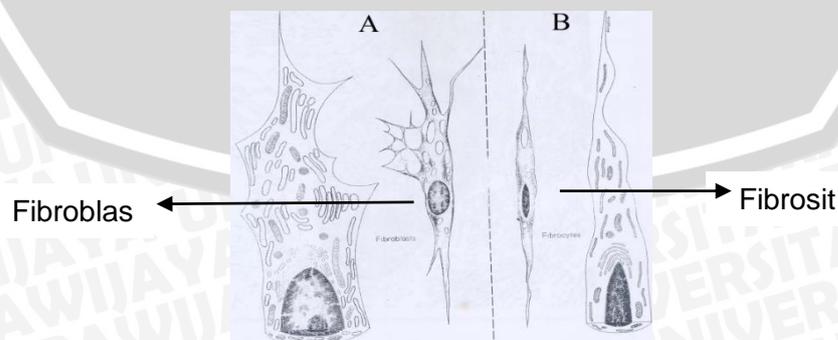
Faktor-faktor yang mempengaruhi proses penyembuhan luka :

- a. Umur : Proses penyembuhan luka pada orang muda lebih cepat dibandingkan pada orang tua.
- b. Penggunaan pil kontrasepsi : Jika seorang wanita mengkonsumsi pil kontrasepsi dan dia melakukan pencabutan gigi maka kemungkinan terjadinya *dry socket* akan meningkat akibat tingginya level estrogen. *Dry socket* akan memperlambat proses penyembuhan luka.

- c. Merokok : Merokok memperlambat proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi. Produk-produk toksik yang dihasilkan oleh rokok dapat menurunkan suplai darah pada area luka sehingga menyebabkan iskemi jaringan.
- d. Infeksi bakteri : Pada kasus dimana terjadi infeksi, proses penyembuhan luka akan terhambat dan memerlukan waktu yang lebih lama untuk dapat kembali normal. Hal ini disebabkan karena bakteri dan endotoksinya dapat menyebabkan pemanjangan peningkatan sitokin pro-inflamasi, interleukin-1 (IL-1) dan TNF- α , sehingga memperpanjang fase inflamasi.
- e. Kebersihan mulut : Setelah dilakukan pencabutan gigi, area disekitar soket yang luka harus terjaga kebersihannya. Jika ada makanan yang terselip di sekitar soket tersebut maka dapat menjadi tempat berkembangnya bakteri patogen sehingga dapat memperpanjang waktu penyembuhan luka.
- f. Obat-obatan : Beberapa obat-obatan seperti kortikosteroid dan obat-obat immunosupresif lainnya dapat memperlambat proses penyembuhan luka (Baroro, 2015).

2.6 Fibroblast

Fibroblast merupakan elemen utama pada proses perbaikan untuk pembentukan protein struktural yang berperan dalam pembentukan jaringan. Jaringan granulasi merupakan kombinasi dari elemen seluler termasuk



Gambar 2.5 Gambar fibroblast dan fibrosit.
Sumber : Buku Ajar Histologi FMIPA UNY

fibroblast dan sel inflamasi. Peningkatan jumlah fibroblast pada daerah luka merupakan kombinasi dari proliferasi dan migrasi (Kusyati, 2010). Fibroblast akan menghasilkan bahan dasar serat kolagen yang akan merapatkan tepi luka. Fibroblast juga akan membentuk jaringan ikat yang baru dan memberikan kekuatan serta integritas pada semua luka sehingga menghasilkan proses penyembuhan yang baik. Meningkatnya jumlah sel fibroblast akan meningkatkan jumlah serat kolagen yang akan mempercepat proses penyembuhan luka (Putra, 2012). Fungsi utama fibroblas adalah menjaga integritas jaringan pendukung dengan cara mengatur perubahan umur matriks ekstraseluler secara berkesinambungan (Kurniawati *et al*, 2015). Fibroblast mempunyai aktivitas sintesis yang tinggi, regenerasi sel yang cepat, mempunyai banyak prosesus sitoplasmik tidak teratur, nukleus bulat telur, besar dan berwarna muda, dengan kromatin halus dan suatu nukleolus yang jelas, sitoplasma penuh dengan retikulum sitoplasmik granuler dan aparatus golgi berkembang dengan baik.

Fibroblast terdapat dalam berbagai macam jaringan dalam tubuh, biasanya dalam bagian tubuh yang relatif diam dan bertanggung jawab terutama untuk produksi dan pergantian dari molekul matriks ekstraseluler (ECM). Sekarang, kurang lebih 35 tahun sejak berita bahwa fibroblast juga mampu berubah selama proses perbaikan jaringan menjadi *contractile phenotype* yang terlibat baik dalam peningkatan produksi matriks ekstraseluler dan kontraksi selama proses perbaikan. Namun sekarang jelas bahwa fibroblast dan sel yang terdiferensiasi mampu menambah jumlah myofibroblas yang terlibat dalam perbaikan jaringan atau respon pada luka pada berbagai macam bagian pada tubuh dan juga sel yang penting pada banyak kondisi patologis. Pada luka, fibroblast dengan cepat bergerak menuju

matriks provisional, dan merupakan dasar pokok dari fibrogenesis. Proliferasi cepat dari fibroblast merupakan hal yang penting dalam respon awal dari luka, mitogenesis secara eksponensial meningkat pada lokasi terjadinya luka dalam beberapa hari pada percobaan ginjal yang luka dan juga pada luka pada kulit (Hewitson et al, 1995).

Fibroblas merupakan sumber utama dari protein ECM, terutama kolagen dan fibronectin, yang merupakan jaringan granulasi yang baru terbentuk sehingga memberikan struktur integritas pada luka, sementara itu fibroblast khusus yang disebut dengan myofibroblas memberikan kekuatan untuk kontraksi luka, merupakan bagian yang efisien dan penting dari penutupan luka. Yang terpenting, fibrinogenesis tetap berlangsung terus selama sel – sel ini masih berada pada lokasi luka. Dan hilangnya mereka melalui apoptosis merupakan saat transisi antara jaringan granulasi dan penyembuhan atau pembentukan jaringan parut (Darby et al, 1990; Desmouliere et al, 1995).

2.7 Tikus Wistar

Tikus wistar (*Rattus norvegicus*) merupakan bagian dari spesies Norway Rat yang paling sering dipergunakan dalam berbagai penelitian, termasuk penelitian pada bahan alternatif dalam prosesnya. Berat badan tikus ini antara 200-400 gram, dengan lama waktu hidup 2,5 sampai 3 tahun (Nandari, 2006).

Rattus norvegicus ditandai dengan adanya kepala lebar, telinga panjang, dan memiliki panjang ekor yang selalu kurang dari panjang tubuhnya (Sirois, 2005).

Kingdom : Animalia

Filum : Chordata

Kelas : *Mamalia*
Ordo : *Rodentia*
Subordo : *Sciurognathi*
Famili : *Muridae*
Sub-Famili : *Murinae*
Genus : *Rattus*
Spesies : *Ratus norvegicus*



Gambar 2.4 Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*)
Sumber : Wikipedia

