

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Status kesehatan di Indonesia kini menjadi urgensi bagi sebagian besar masyarakat. Sangat berkembangnya pola penyakit di ranah masyarakat dapat dilihat dari beberapa status kesehatan yang masih belum bisa diselesaikan. Dengan bermunculannya berbagai jenis penyakit mendorong manusia untuk lebih fokus dengan kesehatan tubuhnya, tidak luput juga kesehatan rongga mulut mereka. Kesehatan rongga mulut juga memegang peran penting dalam menentukan standar kualitas hidup manusia (Nararya 2018). Menurut Baiju (2017) dikatakan bahwa kesehatan rongga mulut dapat dilihat dari seberapa sehat jaringan lunak maupun jaringan keras dengan cara mendeteksi keadaan patologis jaringan sebagai pertanda dari kelainan status kesehatan. Salah satunya adalah terbentuk traumatik ulser di rongga mulut.

Traumatik ulser merupakan lesi rongga mulut yang berhubungan dengan trauma yang sering terjadi pada mukosa bukal (42%), lidah (25%), dan mukosa labial bawah (9%). Hal ini terjadi karena adanya trauma mekanis seperti tergigit dan iritasi benda tajam, maupun oleh makanan dan minuman yang panas. Traumatik ulser tampak sebagai area eritema yang mengelilingi membran fibrinopurulen berwarna kuning yang dapat dikeruk. Dalam banyak kasus, lesi tersebut membentuk batas putih dengan peninggian (hiperkeratosis) yang melingkar tepat di sekitar area ulserasi (Neville et al. 2015). Gambaran klinisnya

bervariasi dan sebagian besar penyebabnya dapat ditentukan dengan anamnesis ataupun pemeriksaan klinis yang menyeluruh (Umayah et al. 2022).

Penyembuhan traumatik ulser berkisar antara 10-14 hari jika faktor etiologinya dihilangkan, namun dapat berpotensi mengganggu fungsi normal mulut bila tidak diatasi. Mekanisme penyembuhan alami tubuh mulai aktif setelah traumatik ulser memutus kontinuitas jaringan yang terdampak. Ada tiga tahap berbeda dalam proses penyembuhan ulser, yaitu fase inflamasi, proliferasi, dan maturasi. Fase inflamasi dalam proses penyembuhan ulser dimulai dengan hemostasis, di mana terjadi pembekuan darah yang diikuti oleh pelepasan histamin dan mediator lainnya dari sel-sel yang terdegradasi. Tahap selanjutnya adalah proliferasi, yang melibatkan pembentukan pembuluh darah baru yang diikat oleh jaringan ikat. Pembentukan kolagen dipercepat oleh peningkatan jumlah fibroblas yang dapat mempercepat proses penyembuhan ulser. Akhirnya, luka berkontraksi, jaringan ikat mengalami reorganisasi, dan re-epitelisasi terjadi selama fase remodeling atau maturasi. Pemulihan struktur jaringan normal merupakan tujuan dari fase ini (Larjava & Hannu 2012). Diantara semua fase itu, munculnya fibroblas tentunya sangat diharapkan dikarenakan hal tersebut merupakan pertanda suatu proses penyembuhan ulser berhasil. Fibroblas akan muncul pada hari ke-3 dan mengalami peningkatan hingga hari ke-7 (Robbins & Kumar 2013).

Pada jaringan ikat, terdapat fibroblas, yang berperan dalam pembentukan kolagen, elastin, serat retikuler, laminin, fibronektin, dan glikoprotein multiadhesif, serta makromolekul anionik lainnya (glikosaminoglikan dan proteoglikan). Keratinosit di sekitar area ulser direkrut untuk bermigrasi, berkembang biak, dan

akhirnya berkembang menjadi sel epitel normal oleh faktor pertumbuhan keratinosit dan sitokin IL-6 yang diproduksi oleh fibroblas. Terbentuknya jaringan epitel menjadi tahap akhir dari penyembuhan ulser sebelum sembuh. Lebih daripada itu, normalnya fibroblas memiliki kemampuan untuk lebih berproliferasi apabila terjadi daerah perluasan yang lebih besar lagi (Herdiani et al. 2022).

Kondisi traumatik ulser memiliki proses penyembuhan yang sedikit berbeda dari penyembuhan ulser normal. Pada kondisi ini terjadi trauma yang berulang atau iritasi berkepanjangan yang mengakibatkan terjadinya fase inflamasi yang lebih lama dari biasanya, sehingga menghambat proses migrasi dan proliferasi fibroblas (Yunus et al. 2015). Proses penyembuhan ulser dapat sangat dipengaruhi oleh beberapa masalah medis. Sebagai contoh, hiperglikemia merupakan ciri khas gangguan metabolik diabetes mellitus, yang dapat berkembang menjadi masalah lain, salah satunya adalah keterlambatan dalam proses penyembuhan ulser (Anonim 2023).

Berbeda dengan kondisi normal, kondisi hiperglikemia mengakibatkan terjadinya disfungsi seluler, termasuk penurunan aktivitas fibroblas dan gangguan angiogenesis. Penyembuhan ulser pada individu dengan diabetes mengalami disrupsi akibat hiperglikemia kronis yang memengaruhi berbagai aspek regenerasi jaringan. Menurut Pratiwi et al (2024) hiperglikemia dapat meningkatkan kadar sitokin proinflamasi seperti *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α) dan *interleukin-6* (IL-6), yang menyebabkan inflamasi berkepanjangan dan memperlambat migrasi serta proliferasi fibroblas. Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Wisesa et al (2022) menunjukkan bahwa angiogenesis pada penderita diabetes terganggu akibat

penurunan fungsi sel endotel, sehingga suplai oksigen dan nutrisi ke area ulser menjadi tidak optimal. Kombinasi faktor-faktor ini menyebabkan lebih rentan terhadap infeksi, berisiko mengalami komplikasi serius, dan biasanya ulser pada penderita diabetes lebih sulit sembuh. Demikian juga bagi proses penyembuhan traumatik ulser. Beberapa kondisi sistemik tertentu seperti diabetes perlu mempertimbangkan beberapa hal penting mengingat penderita diabetes yang membatasi penderitanya untuk memiliki proses angiogenesis pada penyembuhan ulser yang optimal.

Penggunaan kortikosteroid topikal merupakan metode standar untuk mengobati traumatik ulser. Kortikosteroid topikal sebaiknya dipakai dalam bentuk salep atau gel karena cepat bekerja dan mudah diaplikasikan. Efek analgesik, antiinflamasi, dan antialergi dari *triamcinolone acetonide* menjadikannya kortikosteroid topikal yang populer untuk meredakan nyeri dan mempercepat penyembuhan luka. Meskipun demikian, obat ini dapat menyebabkan sejumlah efek samping jika dikonsumsi secara teratur. Leukoplakia, respons hipersensitivitas, dan rasa terbakar di mulut merupakan contoh efek samping dari kortikosteroid topikal (Mehdipour & Zenouz 2012).

Selain itu, kortikosteroid juga memiliki efek samping bagi penderita diabetes. Pada pasien dengan kondisi diabetes, kortikosteroid dapat memperburuk kontrol glikemik dengan meningkatkan risiko hiperglikemia dan ketoasidosis. Pasien diabetes tipe 1 lebih rentan terhadap ketoasidosis diabetik akibat lonjakan kadar glukosa yang dipicu oleh kortikosteroid. Pada pasien dengan diabetes tipe 2, kortikosteroid memperburuk resistensi insulin sehingga meningkatkan kebutuhan

terapi insulin atau agen antihiperglikemik lainnya (Yuen et al. 2013). Individu dengan predisposisi genetik atau faktor risiko tinggi yang sebelumnya tidak terdeteksi memiliki riwayat diabetes juga berisiko mengalami diabetes akibat induksi steroid (Lindsay & Mackenzie 2016).

Melihat beberapa pertimbangan tersebut dan kurangnya bukti ilmiah yang cukup terkait jenis pengobatan untuk mendukung proses penyembuhan ulser pada penderita diabetes, mendorong penulis untuk menggali alternatif lain pengobatan traumatik ulser yang juga dapat memberikan dampak positif terhadap kondisi pasien diabetes. Berbagai jenis pengobatan lain pun menjadi pilihan sebagai alternatif dari kortikosteroid, yaitu pengobatan berbahan baku herbal. Salah satu tumbuhan yang menjadi pilihan pengobatan alternatif adalah kelor (*Moringa oleifera*). Sebagai contoh, sifat antioksidan daun kelor (*Moringa oleifera*) dapat membantu mengurangi risiko hiperglikemia dan hiperlipidemia yang berkaitan dengan penyakit diabetes mellitus tipe II (Pradana et al. 2019). Dengan keberagaman manfaat yang dimiliki, sehingga daun kelor pun di juluki sebagai “daun ajaib” karena dapat dijadikan obat herbal untuk mengobati berbagai macam penyakit (Zulaikha et al. 2016).

Kandungan kimia dari tanaman daun kelor adalah flavonoid, tanin, saponin, dan fenol. Kandungan flavonoid yang terdapat pada daun kelor (*Moringa oleifera*) memiliki potensi untuk menurunkan kadar glukosa darah melalui mekanisme sebagai zat antioksidan. Senyawa ini berfungsi menekan apoptosis sel beta tanpa mempengaruhi proliferasi sel beta pankreas. Selain itu, flavonoid dapat mengikat radikal bebas, yang berkontribusi dalam mengurangi resistensi insulin. Salah satu

flavonoid utama yaitu kuersetin, berperan dalam mengurangi penyerapan glukosa dan fruktosa di usus, sehingga berdampak positif terhadap penurunan kadar glukosa darah (Kurniasih 2020).

Herdiani et al. (2022) menemukan bahwa ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) mempercepat penyembuhan ulser tikus, terutama bila diberikan pada dosis 15%. Berbagai penelitian telah mengkaji efikasi daun kelor dalam mempercepat penyembuhan ulser. Salah satu penelitian tersebut dilaksanakan pada tahun 2019 oleh Zakiyya R et al., yang menemukan bahwa ekstrak etanol daun kelor mempercepat penyembuhan ulser pada tikus. Kandungan tanin, fenolik, saponin, dan flavonoid dalam ekstrak etanol daun kelor menjelaskan hal ini. Karena sifat anti-inflamasinya, flavonoid meredakan ketidaknyamanan dan kekakuan serta mengurangi pembengkakan yang mungkin terjadi akibat pendarahan. Penelitian menggunakan tikus diabetes dengan mengamati proses penyembuhan ulsernya masih jarang dilakukan, sehingga penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui pengaruh dari ekstrak gel daun kelor (*Moringa oleifera*) dengan konsentrasi 15% terhadap peningkatan jumlah sel fibroblas pada penyembuhan traumatik ulser tikus wistar jantan (*Rattus novergicus*) yang mengalami diabetes.

1.2 Rumusan masalah

Berdasarkan uraian diatas maka dapat dirumuskan masalah apakah pemberian gel ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) dengan konsentrasi 15% efektif terhadap peningkatan jumlah sel fibroblas dalam penyembuhan traumatik ulser pada tikus wistar jantan (*Rattus novergicus*) yang mengalami diabetes.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh gel ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) 15% terhadap jumlah sel fibroblas dalam proses penyembuhan traumatik ulser pada tikus wistar (*Rattus novergicus*) dengan kondisi diabetes.

1.3.2 Tujuan Khusus

Untuk mengetahui pengaruh jumlah sel fibroblas antara kelompok kontrol dengan kelompok yang diberi gel ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) 15% pada traumatik ulser tikus wistar jantan (*Rattus novergicus*) dengan kondisi diabetes.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan mampu berperan dalam mengembangkan ilmu kedokteran gigi khususnya di bidang ilmu penyakit mulut dan dapat memberikan kajian mengenai pengaruh gel ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) 15% dalam penyembuhan traumatik ulser pada tikus wistar (*Rattus novergicus*) dengan kondisi diabetes.

1.4.2 Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi baru kepada pembaca terkait pengaruh gel ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) terhadap jumlah sel fibroblas penyembuhan traumatik ulser pada tikus wistar (*Rattus novergicus*) dengan kondisi diabetes.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Daun Kelor

Tanaman obat yang termasuk dalam famili Kelor (*Moringa oleifera*) tersebar luas di daerah tropis dan subtropis. Kelor juga dikenal sebagai pohon lobak, mlonge, *benzolive*, marengo, sajna kelor, saijihan, dan *drumstick tree*. Hanya ada satu genus dengan tiga belas spesies, yaitu *Moringaceae*. Dibandingkan jenis sayur lainnya, kandungan zat gizi daun kelor lebih tinggi dimana berada di sekitar angka 17.2 mg/100 g (Tamhane & Jadhav 2023).



Gambar 2. 1 Daun kelor (*Moringa oleifera*) (fariury 2024)

2.1.1 Klasifikasi Daun Kelor

Menurut (Hutagaol 2018; Robby 2021) taksonomi daun kelor dapat di klasifikasikan sebagai berikut :

Kingdom : *Plantae*

Subkingdom : *Tracheobionta*,

Divisi : *Spermatophyta*

Sub divisi : *Magnoliophyta*

Klas : *Magnoliopsida*

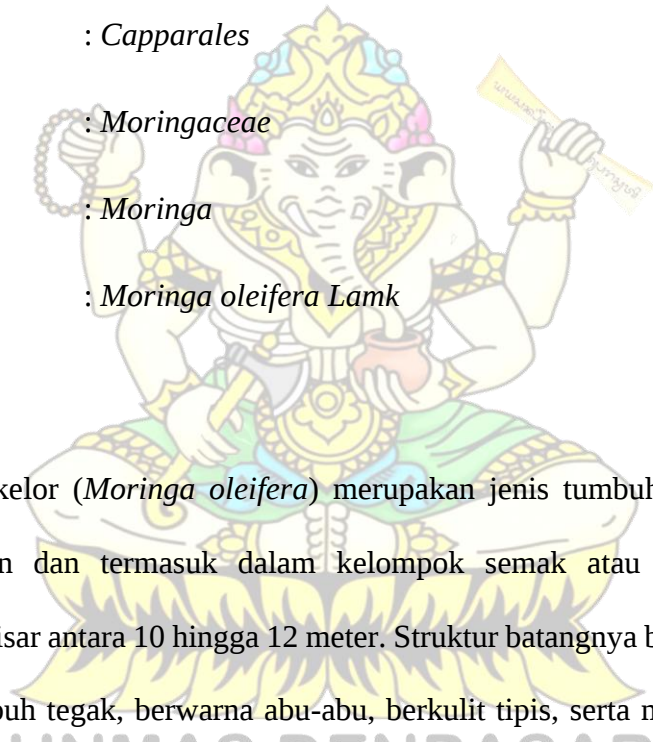
Sub klas : *Dileniidae*

Ordo : *Capparales*

Family : *Moringaceae*

Genus : *Moringa*

Spesies : *Moringa oleifera Lamk*



Tanaman kelor (*Moringa oleifera*) merupakan jenis tumbuhan perdu yang bersifat tahunan dan termasuk dalam kelompok semak atau pohon dengan ketinggian berkisar antara 10 hingga 12 meter. Struktur batangnya bersifat lignosus (berkayu), tumbuh tegak, berwarna abu-abu, berkulit tipis, serta memiliki tekstur seperti gabus. Cabangnya tumbuh relatif jarang dengan arah pertumbuhan cenderung vertikal atau miring, membentuk pola pertumbuhan yang lurus dan memanjang. Daun kelor (lihat Gambar 2.1) berbentuk elips hingga bulat telur dengan susunan majemuk tidak sempurna, terdiri atas anak daun gasal yang tersusun dalam satu tangkai, serta berukuran relatif kecil, kira-kira seukuran ujung jari manusia. Helaian daunnya berwarna hijau dengan ujung tumpul, pangkal membulat, tampak halus seperti bulu, serta memiliki pola pertulangan menyirip dan panjang antara 1 hingga 2 cm (Heuze et al. 2016).

Daun kelor (*Moringa oleifera*) mengandung berbagai senyawa aktif, antara lain flavonoid, tanin, saponin, dan fenol. Kandungan senyawa fitokimia tertinggi ditemukan pada daun muda. Selain itu, daun ini kaya akan nutrisi penting seperti kalsium, zat besi, protein, serta vitamin A, B, dan C (Sasongko 2020). Komponen bioaktif yang berkontribusi terhadap aktivitas antiinflamasi dalam daun kelor meliputi fenol dan flavonoid. Salah satu flavonoid utama, yaitu kuersetin, diketahui memiliki kemampuan dalam menghambat penyerapan glukosa dan fruktosa di saluran pencernaan (Kurniasih 2020). Selain itu, keberadaan senyawa flavonoid dan tanin pada daun kelor juga diketahui dapat memicu produksi etanol yang berperan dalam mempercepat proses penyembuhan ulser (Zakiya R. et al. 2019). Penelitian terdahulu telah mengungkap bahwa daun kelor memiliki berbagai aktivitas farmakologis, termasuk aktivitas antioksidan, antiinflamasi, hipolipidemik, hepatoprotektif, antihiperglikemik, antikanker, serta antihipertensi (Verawati et al. 2020).

2.2 Gel

2.2.1 Definisi Gel

Gel merupakan salah satu sediaan semi solid dengan kandungan air yang tinggi, yang mampu berkontribusi memberikan efek kenyamanan pada kulit, memberikan sensasi dingin, dan menjaga kelembapan kulit. Sifat gel tidak hanya membantu melembutkan kulit tetapi juga berperan dalam mengurangi kerutan serta mencegah iritasi (Nasution 2024). Dalam formulasi gel diperlukan agen pembentuk gel atau *gelling agent* yang berfungsi sebagai struktur utama dalam membentuk konsistensi sediaan. *Gelling agent* memiliki beberapa molekul polimer dengan berat molekul tinggi yang saling berikatan untuk membentuk struktur kental

(Widyaningrum et al. 2024). Polimer yang dipakai dalam formulasi gel farmasetik umumnya dikategorikan menjadi polimer alami, semi-sintetik, dan sintetik. Polimer alami meliputi gelatin, pektin, gellan gum, natrium alginat, xanthan gum, dan karagenan. Polimer semi-sintetik mencakup *methylcellulose* (MC), *hydroxyethyl cellulose* (HEC), *hydroxypropyl cellulose* (HPC), natrium karboksimetil selulosa (Na-CMC), serta *hydroxypropyl methyl cellulose* (HPMC). Sementara itu, polimer sintetik yang umum digunakan antara lain *carbomer* dan *polyvinyl alcohol* (Agustiani et al. 2022).

Salah satu polimer semi-sintetik yang digunakan dalam formulasi gel adalah *Natrium Carboxymethyl Cellulose* (Na-CMC). Na-CMC merupakan turunan selulosa yang telah mengalami modifikasi kimiawi melalui proses alkalisasi dan karboksimetilasi. Selulosa ((C₆H₁₀O₅)_n) sendiri merupakan polimer rantai panjang dari polisakarida yang tersusun dari unit 1,4-β-D-glukosa dan berperan sebagai komponen struktural utama dalam tanaman. Na-CMC merupakan molekul anionik yang memiliki berbagai fungsi dalam formulasi farmasi, termasuk sebagai agen pengemulsi, agen pensuspensi, dan bahan pengikat (*binder*) dalam pembuatan tablet. Keunggulan Na-CMC dibandingkan dengan stabilizer lainnya adalah kemampuannya untuk larut dalam air, baik pada suhu tinggi maupun rendah, sehingga memberikan fleksibilitas dalam berbagai pengaplikasian formulasi (Wardani et al. 2018).

2.2.2 Kelebihan dan Kekurangan Gel

Kelebihan dan kekurangan gel menurut (Yolandari 2022)

a. Kelebihan

Sediaan gel memiliki kelebihan mudah diaplikasikan, memiliki kemampuan sebar yang merata, tidak lengket, memberikan sensasi dingin, mudah untuk dicuci, dan bisa dipakai di berbagai area tubuh.

b. Kekurangan

Sediaan gel mudah hilang saat terkena air maupun keringat.

2.3 Traumatik Ulser

2.3.1 Etiologi Traumatik Ulser

Traumatik ulser merupakan suatu keadaan yang ditandai oleh peradangan pada mukosa rongga mulut yang disebabkan oleh trauma fisik maupun kimiawi. Kondisi ini ditandai dengan hilangnya lapisan epitelium yang melampaui membran basal hingga mencapai lamina propria. Traumatik ulser umum terjadi pada mukosa labial dan bukal. Hal ini disebabkan karena lokasinya berdekatan dengan area oklusal gigi, sehingga lebih rentan terhadap trauma akibat gigitan saat proses mastikasi (Palette 2023). Etiologi traumatik ulser pada rongga mulut dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk gangguan sistemik seperti kelainan darah, penyakit autoimun, trauma lokal, serta reaksi alergi. Faktor utama penyebab traumatik ulser adalah trauma itu sendiri, yang dapat dikategorikan ke dalam tiga jenis yaitu trauma mekanik, trauma kimia, dan trauma termal (Herawati 2021).

a. Trauma mekanik

Trauma mekanik merupakan jenis trauma yang paling sering terjadi karena berkaitan dengan aktivitas sehari-hari, seperti saat mengunyah makanan,

menyikat gigi, atau penggunaan alat kedokteran gigi, termasuk perangkat ortodonti.



Gambar 2. 2 Traumatik Ulser mekanis (Neville et al. 2015)

b. Trauma elektrik dan termal

Trauma termal disebabkan oleh kontak dengan suhu tinggi yang disebabkan karena mengkonsumsi makanan dan minuman panas atau penggunaan bahan cetak termoplastik dalam prosedur kedokteran gigi (Herawati 2021).



Gambar 2. 3 A. Traumatik Ulser elektrik ; B.Traumatik Ulser termal
(Neville et al. 2015)

c. Trauma kimia

Trauma kimia terjadi akibat paparan zat-zat yang bersifat iritan atau korosif, seperti eugenol, fenol, arsen, serta cairan dengan tingkat keasaman yang tinggi.



Gambar 2. 4 A. Traumatik Ulser hidrogen peroksida ; B. Traumatik Ulser fenol
(Neville et al. 2015)

2.3.2 Gambaran Klinis Traumatik Ulser

Traumatik ulser memiliki gambaran klinis berupa tepi yang tidak teratur disertai daerah eritematosa dengan ukuran dan bentuk ulser bervariasi. Traumatik ulser memiliki bentuk permukaan halus serta dilapisi oleh pseudomembran berwarna putih kekuningan yang terdiri dari eksudat fibrin. Lesi ini umumnya ditemukan pada tepi lidah, mukosa bukal, mukosa bagian dalam bibir, gingiva, serta palatum dengan diameter ulser berkisar antara 1 hingga 8 mm (Palette 2023).

Secara klinis traumatik ulser dapat diklasifikasikan menjadi ulser akut dan ulser kronis. Ulser akut umumnya disertai dengan nyeri dan memiliki riwayat trauma sebelumnya. Ulser umumnya memiliki dasar berwarna putih kekuningan dan tepi eritematosa. Namun, tampilan pasti ulser bervariasi tergantung pada penyebab yang mendasarinya. Ulser akut tampak secara klinis mirip dengan lesi radiasi atau stomatitis aftosa rekuren. Di sisi lain, ulser kronis seringkali hampir

tidak terlihat atau hampir tidak terasa tidak nyaman. Ulser kronis memiliki dasar putih kekuningan dengan margin yang mengalami indurasi. Dari segi klinis ulser kronis sering menyerupai karsinoma sel skuamosa oral atau ulser infeksius. Dalam beberapa kasus, penderita traumatik ulser biasanya tidak menyadari adanya trauma yang menjadi pemicu (Umayah et al.2022).



Gambar 2. 5 A. Traumatik Ulser Akut ; B. Traumatik Ulser Kronis
(Regezi et al. 2017)

2.3.3 Proses Penyembuhan Traumatik Ulser

Traumatik ulser bersifat *self-limiting* dan mampu mengalami resolusi spontan dalam kurun waktu 10 hingga 14 hari apabila faktor penyebab atau iritasi berhasil dihilangkan. Proses penyembuhan tersebut didukung oleh mekanisme keratinisasi serta regenerasi sel epitel pada mukosa oral. Pendekatan terapeutik utama terhadap traumatik ulser melibatkan eliminasi sumber trauma yang dapat disertai dengan pemberian agen antiinflamasi dengan tujuan mengurangi respons peradangan (Violeta et al. 2020).

Terdapat tiga fase yang saling terkait dan berurutan dalam proses penyembuhan ulser, yaitu fase inflamasi, proliferasi, dan maturasi. Pada setiap tahap penyembuhan jaringan, berbagai jenis sel berperan penting. Fase inflamasi, yang dimulai segera setelah cedera dan berlangsung singkat, membantu membersihkan jaringan nekrotik dan menghentikan infeksi. Langkah selanjutnya, yang dikenal sebagai fase proliferasi, adalah mengatur produksi jaringan parut sekaligus mendorong pertumbuhan jaringan baru. Fase remodeling, yang merupakan fase terakhir dan terpanjang dari proses ini, bertujuan untuk memperbaiki jaringan yang rusak dengan memulihkan kekuatan mekanis dan integritas strukturalnya (Rubaikah 2018).

1. Fase Inflamasi (*Lag Phase*)

Fase inflamasi merupakan tahap awal dalam proses penyembuhan ulser yang dimulai segera setelah terjadinya cedera dan berlangsung hingga hari kelima. Tahapan ini bertujuan untuk menghentikan perdarahan (hemostasis), membersihkan jaringan yang rusak atau mati, serta mencegah infeksi oleh mikroorganisme patogen (Rubaikah 2018). Pada saat ulser terjadi, pembuluh darah mengalami vasokonstriksi lokal yang berlangsung selama 5 hingga 10 menit. Mekanisme ini menyebabkan kondisi hipoksia lokal, peningkatan aktivitas glikolisis, serta penurunan pH jaringan, yang kemudian direspons tubuh dengan terjadinya vasodilatasi (Palette 2023). Pada fase ini, trombosit mengalami proses degranulasi dengan melepaskan berbagai jenis faktor pertumbuhan, termasuk *platelet-derived growth factor* (PDGF) dan *transforming growth factor- β* (TGF- β) yang berperan penting dalam mendukung kelanjutan tahapan penyembuhan ulser. Sel-sel imun, khususnya neutrofil, bermigrasi menuju area ulser untuk melakukan

fagositosis terhadap jaringan nekrotik sekaligus mencegah terjadinya kolonisasi mikroorganisme patogen (Rubaikah 2018). Memasuki hari kedua hingga ketiga pasca cedera, makrofag akan memasuki area ulser melalui mediasi *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1). Makrofag memiliki peran sentral dalam proses regenerasi jaringan untuk membersihkan sel-sel yang mengalami apoptosis (neutrofil), serta mengatur transisi dari fase inflamasi ke fase penyembuhan berikutnya. Peran ini juga berkontribusi dalam resolusi peradangan secara fisiologis. Akhir dari fase inflamasi ditandai oleh terbentuknya jaringan granulasi, yaitu jaringan baru yang tampak kemerahan, lunak, dan memiliki permukaan granuler (Palette 2023).

2. Fase Proliferasi (Fibroplasi, Regenerasi)

Fase proliferasi dapat dimulai jika stimulus penyebab ulser telah dihilangkan, hemostasis telah tercapai, respons inflamasi telah terlaksana sepenuhnya, dan ulser bersih dari debris (Pincha 2018). Dari hari ke-4 hingga hari ke-21 setelah kerusakan, tubuh melewati fase proliferasi di mana pembuluh darah baru terbentuk, fibroblas bermigrasi, jaringan granulasi terbentuk, dan epitel kembali ke lapisan normalnya. Ketika keratinosit di tepi ulser mulai bermigrasi beberapa jam setelah kerusakan, maka akan memicu re-epiteliasi. Migrasi ini dimediasi oleh interaksi antara integrin pada keratinosit dan protein dalam matriks seperti fibronectin, vitronectin, dan kolagen tipe I. Fibroblas menjadi sel dominan dalam proses ini, berperan dalam membentuk matriks ekstraseluler baru yang sebagian besar terdiri dari kolagen tipe III (Rubaikah 2018). Aktivitas fibroblas dipicu oleh faktor pertumbuhan seperti PDGF dan TGF- β yang dilepaskan oleh makrofag. Untuk fase ini, proses angiogenesis atau pembentukan pembuluh darah baru berlangsung

secara aktif dengan peran dari faktor-faktor *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *fibroblast growth factor* (FGF), dan *thrombospondin* (TSP-1). Terbentuknya jaringan granulasi dan pembuluh darah baru menjadi indikator penting bahwa proses penyembuhan berlangsung dengan baik. Selain itu, meningkatnya jumlah fibroblas juga menjadi pertanda yang baik pada fase proliferasi (Rubaikah 2018).

3. Fase maturasi (*remodelling*)

Fase maturasi merupakan tahap akhir dalam proses penyembuhan ulser, yang berlangsung mulai dari hari ke-21 hingga sekitar satu tahun. Setelah jaringan granulasi telah mengisi rongga ulser dan proses re-epitelialisasi telah selesai, berulah fase ini dimulai. Pada tahap maturasi, jaringan baru mengalami reorganisasi struktural agar menyerupai jaringan asli. Proses ini ditandai dengan penurunan kepadatan sel dan vaskularisasi, degradasi matriks ekstraseluler yang berlebihan, serta penataan ulang serat kolagen mengikuti orientasi garis tegangan ulser guna meningkatkan kekuatan mekanik jaringan (Rubaikah 2018). Selama fase ini, jumlah fibroblas berangsur menurun, dan kolagen tipe III yang sebelumnya mendominasi pada fase granulasi secara bertahap digantikan oleh kolagen tipe I yang memiliki kekuatan struktural lebih tinggi. Pada awal fase maturasi, kekuatan mekanis ulser hanya mencapai sekitar 20–30% dari kekuatan jaringan normal. Produksi kolagen yang berlebihan dalam fase ini dapat mengakibatkan terbentuknya jaringan parut hipertrofik, sedangkan produksi kolagen yang tidak mencukupi akan melemahkan struktur jaringan, sehingga menghambat penyembuhan ulser secara optimal (Primadina et al. 2019).

2.4 Fibroblas

Kolagen dan fibroblas adalah sel utama yang membantu penyembuhan ulser. Fibroblas akan muncul pada hari ke-3 dan mengalami peningkatan hingga hari ke-7 (Robbins & Kumar 2013). Fibroblas merupakan sel yang umum ditemukan dalam jaringan ikat dan berfungsi untuk mensintesis berbagai komponen matriks ekstraseluler seperti kolagen, elastin, retikuler, serta makromolekul anionik seperti glikosaminoglikans, proteoglikans, dan glikoprotein multi-adhesif (laminin dan fibronectin) yang berperan dalam memperkuat perlekatan sel pada substrat. Fibroblas mensekresikan sitokin dan berbagai faktor pertumbuhan yang berfungsi untuk merangsang proliferasi sel serta menghambat proses diferensiasi (Sumbayak 2015). Fibroblas merupakan sel besar, gepeng, bercabang-cabang, dan bila diamati dari samping tampak berbentuk gelendong atau fusiform dengan percabangan berbentuk ramping (Sumbayak 2015).

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Nagao et al. (1980), kultur sel sumsum tulang manusia menunjukkan bahwa dari 2×10^5 sel sumsum tulang yang ditanam, rata-rata terbentuk 47 ± 4 koloni fibroblas. Hal ini menunjukkan bahwa fibroblas dapat berkembang dalam kultur sel, meskipun jumlah pastinya dapat bervariasi tergantung pada kondisi kultur dan sumber sel. Fibroblas berfungsi dalam pembentukan dan penataan serat-serat matriks ekstraseluler, terutama serat kolagen. Beberapa jenis kolagen, seperti tipe I, III, dan V, membentuk fibril melalui ikatan silang lateral pada struktur *heliks triple*, sedangkan kolagen tipe IV tidak membentuk fibril dan berperan sebagai komponen membrana basalis. Kolagen fibril merupakan komponen utama dalam jaringan ikat pada ulser yang mengalami proses penyembuhan. Sintesis kolagen dipicu oleh berbagai molekul termasuk

faktor pertumbuhan seperti PDGF, bFGF, dan TGF- β , serta sitokin seperti *interleukin 1* (IL-1) yang disekresikan oleh leukosit dan fibroblas (Wisesa 2015). Fibroblas memiliki peran penting dalam proses penyembuhan ulser, khususnya pada fase proliferasi yang terdiri dari beberapa tahapan yaitu :

a. Epitelisasi

Beberapa menit pasca terjadinya ulser, terjadi perubahan morfologis pada keratinosit di tepi ulser. Epidermis pada area cedera mengalami penebalan, sementara sel-sel basal marginal mengalami perluasan dan bermigrasi untuk menutup ulser. Setelah sel-sel ini bermigrasi, proses pembelahan sel akan berhenti hingga kontinuitas epidermis pulih. Sel-sel basal yang telah mengalami regenerasi di sekitar ulser akan mengalami proliferasi, menghasilkan sel-sel baru untuk mengisi matriks pada ulser (Sumbayak 2015).

b. Fibroplasia

Fibroplasia dalam proses penyembuhan ulser ditandai oleh proliferasi dan migrasi fibroblas ke area ulser, disertai sintesis kolagen dan protein matriks ekstraseluler yang berperan dalam pembentukan jaringan granulasi. Sintesis kolagen oleh fibroblas dimulai sekitar hari ke-3 pasca ulser dan berlangsung hingga terbentuk jaringan kolagen padat yang mengisi ulser. Fibroblas berdiferensiasi menjadi fenotipe sintetis yang meningkatkan deposisi matriks ekstraseluler. Proses sintesis kolagen ini berkontribusi terhadap peningkatan kekuatan jaringan penyembuhan yang berlangsung selama beberapa minggu, tergantung pada luas dan kedalaman ulser (Sumbayak 2015).

c. Kontraksi

Kontraksi ulser dimediasi oleh miofibroblas, yaitu sel mesenkimal yang memiliki sifat mirip fibroblas dan sel otot polos. Miofibroblas merupakan komponen utama jaringan granulasi dan jaringan parut yang berperan dalam menghasilkan gaya kontraktil. Sel ini berasal dari diferensiasi fibroblas dengan kandungan mikrofiliamen aktin yang tersusun sejajar dengan aksis sel serta berikatan dengan *dense bodies* yang terhubung ke matriks ekstraseluler. Miofibroblas juga memiliki struktur fibronexsus yang menghubungkan sitoskeleton sel dengan fibronektin di matriks ekstraseluler yang menyebabkan terjadinya kontraksi jaringan secara efektif selama proses penyembuhan ulser (Sumbayak 2015).

2.5 Pengaruh Daun Kelor terhadap Sel Fibroblas

Daun kelor diketahui mengandung sejumlah senyawa bioaktif yang menunjukkan aktivitas antiinflamasi, antioksidan, serta antimikroba. Senyawa aktif utama yaitu isotiosianat dalam daun ini berperan dalam mengaktivasi enzim detoksifikasi *glutathione S-transferase* yang berfungsi dalam proses konjugasi senyawa xenobiotik dan glutathion (GSH), sehingga mendukung proses detoksifikasi di lingkungan intraseluler. Proses detoksifikasi ini berjalan bersama dengan aktivitas antioksidan yang mampu menghambat pembentukan radikal bebas, dapat memicu produksi *transforming growth factor beta* (TGF- β), yang selanjutnya merangsang proliferasi sel fibroblas untuk meningkatkan jumlah sel fibroblas (Nararya 2018).

2.6 Diabetes Mellitus

2.6.1 Definisi Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM) merupakan suatu gangguan metabolisme yang ditandai oleh hiperglikemia, disertai dengan disfungsi metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein akibat insufisiensi fungsi insulin. Insufisiensi ini dapat disebabkan oleh gangguan produksi insulin dari sel beta Langerhans pankreas atau akibat resistensi sel-sel tubuh terhadap insulin. Diabetes mellitus terjadi ketika kadar glukosa dalam darah meningkat akibat ketidakmampuan tubuh dalam memproduksi atau memanfaatkan insulin secara optimal. Insulin yang diproduksi oleh pankreas, merupakan hormon utama yang berperan dalam mengatur kadar glukosa darah. Fungsi utama insulin adalah memfasilitasi transportasi glukosa ke dalam sel digunakan sebagai sumber energi atau disimpan sebagai cadangan energi (Rofiq et al. 2022).

Secara umum, diabetes mellitus diklasifikasikan menjadi dua jenis utama, yaitu diabetes mellitus tipe 1 dan diabetes mellitus tipe 2. Diabetes mellitus tipe 1 terjadi akibat ketidakmampuan pankreas dalam memproduksi insulin, yang dapat disebabkan oleh faktor genetik, infeksi virus, atau reaksi autoimun. Penyakit ini dipengaruhi oleh faktor genetik, imunologis, serta lingkungan. Diabetes mellitus tipe 1 lebih sering didiagnosis pada individu usia muda, meskipun dapat juga terjadi pada orang dewasa. Penderita dengan kondisi ini membutuhkan terapi insulin sepanjang hidupnya untuk mengontrol kadar glukosa darah (Sari 2016).

Di sisi lain, diabetes mellitus tipe 2 disebabkan oleh kombinasi gangguan produksi insulin dan resistensi terhadap insulin yang mengakibatkan penurunan

sensitivitas sel-sel tubuh terhadap hormon. Meskipun pankreas tetap memproduksi insulin, kadarnya dapat melebihi batas normal, tetapi efektifitasnya dalam menurunkan kadar glukosa darah berkurang, sehingga terjadi defisiensi insulin relatif. Faktor risiko utama diabetes mellitus tipe 2 adalah obesitas dengan penderita sekitar 80-90% (Nuraisyah 2017).

2.6.2 Gejala Klinis Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus merupakan kelompok gangguan metabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah atau hiperglikemia. Hiperglikemia yang tidak terkontrol memicu berbagai gejala klinis, seperti poliuria (sering buang air kecil), polidipsia (rasa haus berlebihan), polifagia (peningkatan nafsu makan), penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan, kelelahan, penurunan kinerja fisik, gangguan penglihatan, serta peningkatan risiko infeksi, termasuk ketoasidosis atau kondisi non-ketoasidosis. Gejala ini umumnya baru disadari oleh penderita ketika telah muncul keluhan yang signifikan (Rofiq et al. 2022).

Diabetes mellitus tipe 1 mencakup sekitar 5% hingga 10% dari keseluruhan kasus diabetes mellitus dan ditandai dengan kerusakan autoimun pada sel beta pankreas dalam produksi insulin. Penderita diabetes mellitus tipe 1 dapat mengalami gejala seperti poliuria, polidipsia, kelelahan, serta penurunan berat badan yang signifikan. Dalam beberapa kasus, kondisi ini juga dapat menimbulkan manifestasi klinis yang lebih akut, seperti gangguan penglihatan mendadak atau kandidiasis perineum (Lucier et al. 2024).

Diabetes mellitus tipe 2 mencakup sekitar 90% dari seluruh kasus diabetes. Kondisi ini ditandai dengan penurunan respons tubuh terhadap insulin, yang dikenal

sebagai resistensi insulin. Sebagian besar individu dengan diabetes mellitus tipe 2 mengalami obesitas atau memiliki persentase lemak tubuh yang lebih tinggi, terutama di area abdominal. Penderita sering mengeluhkan gejala seperti mati rasa atau kesemutan, penglihatan kabur, penurunan energi, kelelahan, serta penyembuhan ulser yang lambat (Goyal et al. 2023).

2.6.3 Patogenesis Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus tipe 1 (T1DM) disebabkan oleh kerusakan autoimun pada sel β pankreas endokrin. Mekanisme patogenesis T1DM berbeda dengan diabetes mellitus tipe 2, di mana resistensi insulin dan penurunan sekresi insulin oleh sel β bekerja secara sinergis. Faktor genetik, lingkungan, dan imunologi berkontribusi terhadap destruksi sel β pankreas, yang pada akhirnya menyebabkan defisiensi insulin. Proses autoimun ini terjadi pada individu dengan kerentanan genetik yang dipicu oleh satu atau lebih faktor lingkungan. Kerusakan sel β biasanya berlangsung selama beberapa bulan hingga bertahun-tahun (Paschou et al. 2018).

1. Faktor genetik

Diabetes mellitus tipe 1 (T1DM) dapat terjadi pada individu tanpa riwayat keluarga. Faktor genetik utama yang berperan dalam kerentanan terhadap T1DM terletak pada kompleks histokompatibilitas mayor (MHC), yang dikenal sebagai HLA (*human leukocyte antigen*), yang berada di kromosom 6. Polimorfisme alel pada kompleks HLA berkontribusi terhadap sekitar 40–50% dari total risiko genetik dalam perkembangan T1DM (Paschou et al. 2018).

2. Faktor lingkungan

Faktor lingkungan turut berperan dalam patogenesis diabetes mellitus tipe 1 (T1DM). Faktor-faktor lingkungan yang diduga berkontribusi dalam patogenesis T1DM tersebut meliputi infeksi virus, paparan toksin, dan pola konsumsi seperti susu sapi serta sereal. Meskipun mekanismenya belum sepenuhnya dipahami, faktor-faktor ini penting karena bersifat modifikabel dan berpotensi menjadi target pencegahan serta terapi (Paschou et al. 2018).

3. Sistem imun

Sistem imun berfungsi untuk mengenali antigen asing dan membedakannya dari komponen tubuh sendiri melalui mekanisme reorganisasi reseptor antigenik. Sel imun yang bereaksi terhadap jaringan tubuh biasanya dieliminasi melalui toleransi sentral di timus (limfosit T) dan sumsum tulang (limfosit B). Namun, sebagian sel autoreaktif dapat lolos dan dikendalikan oleh toleransi perifer. Gangguan pada mekanisme ini dapat menyebabkan respons autoimun terhadap sel β pankreas yang berkontribusi pada perkembangan diabetes mellitus tipe 1 (T1DM) (Paschou et al. 2018).

Diabetes Mellitus Tipe 2 (DMT2) merupakan salah satu gangguan metabolik yang paling prevalen secara global dengan perkembangannya dipengaruhi oleh dua mekanisme utama, yaitu disfungsi sekresi insulin oleh sel- β pankreas serta resistensi insulin pada jaringan target. Beberapa faktor yang berperan dalam patogenesis DMT2 meliputi obesitas, pola hidup yang tidak sehat, faktor genetik, ketidakseimbangan mikrobiota usus, modifikasi epigenetik, serta gangguan regulasi mitokondria. Resistensi insulin pada DMT2 terjadi akibat menurunnya

kemampuan jaringan perifer, terutama otot, dalam menyerap glukosa, yang diperburuk oleh peningkatan produksi glukosa oleh hati. Selain itu, peningkatan lipolisis dan kadar asam lemak bebas berkontribusi terhadap akumulasi metabolit lipid intermediat, yang selanjutnya mempercepat produksi glukosa, menghambat penggunaan glukosa oleh jaringan perifer, serta mengganggu fungsi sel- β pankreas dalam memproduksi insulin (Galicía et al. 2020).

2.6.4 Proses Penyembuhan Traumatik Ulser pada Diabetes Mellitus

Traumatik ulser umumnya mengalami proses penyembuhan secara spontan. Penyembuhan ulser berlangsung melalui tiga tahapan utama, yaitu fase inflamasi, proliferasi, dan remodelling. Selama fase penyembuhan, faktor pertumbuhan transformasi $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) berperan sebagai faktor utama dalam stimulasi re-epitelialisasi, angiogenesis, serta proliferasi fibroblas. Fibroblas mulai bermigrasi ke area ulser pada hari ke-3 setelah cedera, dengan akumulasi yang lebih signifikan pada hari ke-7, sebagaimana dapat diamati melalui analisis histologis (Mulawarmanti et al. 2024). Pada individu dengan diabetes mellitus, proses penyembuhan ulser mengalami disrupsi yang tidak hanya memperlambat tetapi juga dapat menghambat penyembuhan ulser. Sel-sel utama yang berperan meliputi sel endotel (EC), fibroblas, makrofag, dan keratinosit. Perubahan fungsional pada sel mengakibatkan peradangan jangka panjang, angiogenesis yang buruk, iskemia, hipoksia, dan penurunan sintesis kolagen, yang tidak mendukung penyembuhan ulser. Diabetes mellitus mengakibatkan penyembuhan tertunda karena pembentukan produk akhir glikasi (AGEs) yang meningkat akibat hiperglikemia. (Li et al. 2022). Interaksi AGEs dengan reseptornya (RAGE) menginduksi peningkatan spesies oksigen reaktif (ROS) yang apabila melebihi kapasitas sistem

antioksidan tubuh akan menyebabkan stres oksidatif. Peningkatan sitokin proinflamasi mendorong polarisasi makrofag ke fenotipe M1. Ketidakseimbangan rasio makrofag M1 : M2 memperpanjang fase inflamasi, sehingga ulser menjadi kronis dan menghambat proses penyembuhan (Radithia et al. 2024). Kadar spesies oksigen reaktif (ROS) yang tinggi pada kondisi hiperglikemik meningkatkan produksi *interleukin-8* (IL-8) oleh keratinosit. Peningkatan IL-8 ini merangsang infiltrasi neutrofil dalam jumlah lebih besar dapat memperburuk respons inflamasi di area ulser dan menyebabkan kerusakan jaringan lebih lanjut pada ulser diabetes (Li et al. 2022).

2.7 Tikus Wistar Jantan

Tikus Wistar jantan (*Rattus norvegicus*) merupakan tikus yang sering digunakan sebagai model hewan dalam penelitian biomedis karena memiliki beberapa keunggulan. Memiliki ukuran tubuh yang lebih besar dibandingkan mencit memudahkan proses pengambilan sampel dan prosedur pembedahan, sehingga memungkinkan pengukuran berbagai parameter dari satu individu. Selain itu sifatnya yang jinak serta metabolisme yang menyerupai manusia menjadikan tikus Wistar sebagai pilihan ideal dalam penelitian (Fatchiyah 2013).

Tikus Wistar jantan (*Rattus norvegicus*) memiliki ukuran tubuh yang sedang hingga besar dibandingkan tikus laboratorium lainnya. Ukuran Tikus wistar mencapai 40 cm diukur dari hidung sampai ujung ekor dan memiliki berat 140-500 gram. Secara morfologi, tikus Wistar dicirikan oleh bentuk kepala yang lebar, telinga yang panjang, serta ekor yang proporsional dengan tubuhnya, dengan panjang ekor yang lebih pendek dari panjang tubuh. Fenotipe albino pada tikus

Wistar ditandai oleh warna bulu yang pucat serta mata yang menonjol dengan warna merah muda atau merah. Dalam penelitian farmakologi, hewan uji harus memiliki karakteristik fisiologi yang jelas, bebas dari penyakit, dan berasal dari pusat pembiakan yang terstandarisasi guna memastikan validitas hasil penelitian (Schröder et al. 2020).

Taksonomi Tikus Wistar Putih menurut Wati et al (2024) yaitu:

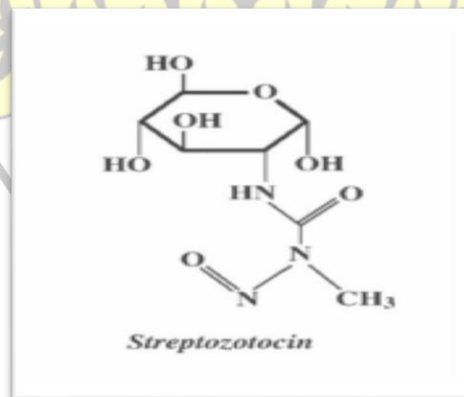
Kingdom	: <i>Animalia</i>
Filum	: <i>Chordata</i>
Subfilum	: <i>Vertebrata</i>
Kelas	: <i>Mammalia</i>
Subkelas	: <i>Theria</i>
Ordo	: <i>Rodentia</i>
Subordo	: <i>Myomorpha</i>
Famili	: <i>Muridae</i>
Superfamili	: <i>Muroidea</i>
Subfamili	: <i>Murinae</i>
Genus	: <i>Rattus</i>
Species	: <i>Rattus norvegicus</i>



Gambar 2. 6 Tikus Wistar Jantan (Al-Hajj et al. 2016)

2.8 Streptozotocin (STZ)

Pemberian agen diabetogenik seperti aloksan dan *streptozotocin* (STZ) sering diterapkan pada hewan coba untuk menghasilkan kondisi diabetes. *Streptozotocin* umumnya diberikan melalui injeksi intravena atau intraperitoneal, namun injeksi intravena diketahui menghasilkan hiperglikemia yang lebih stabil. *Streptozotocin* (STZ) merupakan antibiotik yang dapat merusak sel β pankreas dan secara luas digunakan dalam eksperimen untuk menghasilkan model diabetes mellitus tipe 1 dan tipe 2, dengan tujuan menginduksi defisiensi insulin dan hiperglikemia pada tikus. Mekanisme kerja STZ melibatkan pembentukan radikal bebas yang berpotensi merusak sel beta pankreas, sehingga mengganggu produksi insulin. STZ memasuki sel beta pankreas melalui transporter glukosa 2 (GLUT 2) dan menyebabkan alkilasi pada DNA (Furman 2015).



Gambar 2. 7 Stuktur kimia Streptozotocin (Kamal et al. 2017)