

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Menjaga kesehatan gigi dan mulut merupakan aspek yang penting dalam menjaga kesehatan secara keseluruhan. Rendahnya pengetahuan dan kesadaran akan pentingnya perawatan gigi, ditambah dengan kebiasaan buruk dalam menjaga kebersihan mulut berkontribusi pada lambatnya proses penyembuhan dan meningkatnya prevalensi penyakit gigi di masyarakat. Beberapa faktor kendala dalam pelayanan kesehatan gigi dan mulut dapat berupa rendahnya pengetahuan masyarakat mengenai kesehatan gigi dan mulut, tingginya biaya perawatan, belum meratanya dokter gigi di daerah pedalaman serta sulitnya aksesibilitas masyarakat untuk mendapatkan pelayanan kesehatan yang juga berperan dalam lambatnya penyembuhan serta meningkatnya risiko komplikasi kesehatan gigi.

Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar Riskesdas 2018 menunjukkan bahwa 57,6% masyarakat Indonesia memiliki permasalahan gigi dan mulut, dengan masyarakat Indonesia yang mendapatkan pelayanan dari tenaga medis gigi berkisar 10,2% Prevalensi penyakit lesi mukosa oral di Indonesia dilaporkan berdasarkan data Rikesdas tahun 2018 berada dalam rentang 2,6% hingga 3,0% (Riskesdas 2018). Ulser atau ulkus adalah salah satu penyakit di dalam rongga mulut yang banyak dikeluhkan oleh seluruh kalangan masyarakat. Di Indonesia, prevalensi ulkus traumatikus mencapai 93,3%, tertinggi dibandingkan dengan Thailand (13,2%), Malaysia (12,4%), Spanyol (7,1%), Denmark (4,4%), dan Chile (3,5%).

Kondisi ini lebih sering ditemukan pada laki-laki (20,9%) dibanding perempuan (13,7%) (Anura 2014).

Ulkus mulut adalah lesi oral yang umum dijumpai pada kebanyakan orang dan memiliki gambaran klinis yang beragam, tetapi biasanya tampak sebagai ulkus tunggal dengan rasa nyeri (Sa'adah dkk. 2020). Ulkus merupakan suatu keadaan patologis ditandai dengan hilangnya jaringan epitel akibat mengelupasnya jaringan radang yang nekrotik dan meluas ke dalam lamina propria di bawahnya. Salah satu penyebab timbulnya ulkus yaitu dikarenakan adanya trauma termal, fisik, kimia, maupun iatrogenik. Trauma iatrogenik dapat terjadi selama perawatan gigi akibat penggunaan kapas kering, penghisap saliva, instrumen berputar, dan alat kedokteran gigi lainnya yang mengenai jaringan mukosa mulut. Lesi ini umumnya berbentuk bulat hingga oval, berdasar putih kekuningan, dan dikelilingi oleh batas eritematosa yang menimbulkan rasa nyeri tajam, terutama saat berbicara atau makan (Selvi & Ramani 2021). Berdasarkan penelitian (Mortazavi dkk. 2016) ulkus traumatikus lebih sering terjadi pada mukosa bukal (42%), lidah (25%), dan mukosa labial bawah (9%).

Ulkus traumatikus dapat sembuh beberapa hari sampai 2 minggu setelah menghilangkan penyebabnya. Ulkus traumatikus yang diakibatkan oleh berbagai trauma tersebut melewati empat fase penyembuhan atau *wound healing* yaitu, fase hemostasis, fase inflamasi, fase proliferasi dan *remodelling*. Fase hemostasis merupakan awal terjadinya trauma dengan sel yang terlibat adalah platelet atau trombosit. Fase ini diawali dengan proses pembekuan darah untuk mengawali proses penyembuhan luka dengan tujuan untuk menutup luka (Destri dkk. 2017). Fase inflamasi terjadi pada hari pertama terjadinya trauma hingga hari ke -5 dengan

sel yang terlibat adalah makrofag, limfosit, dan neutrofil. Sel yang mendominasi area luka pada hari ke- 3-5 yaitu sel makrofag. Fase proliferasi terjadi pada hari ke 3-14 dengan sel yang terlibat adalah makrofag dan trombosit yang akan disubstitusi oleh matriks ekstraseluler dan fibroblas. Fase terakhir yaitu fase remodeling terjadi pada hari ke 21 sampai 1 tahun dengan sel yang terlibat adalah fibroblas yang berdiferensiasi menjadi miofibroblas. Masyarakat sering meremehkan ulkus traumatikus yang sering muncul secara tiba-tiba ini, padahal ulkus yang diabaikan sampai tidak sembuh atau penyembuhan yang kurang baik dapat menjadi penyakit kronis (Primadina dkk. 2019).

Ulkus traumatikus merupakan ulserasi pada mukosa rongga mulut yang disebabkan oleh trauma lokal seperti iritasi mekanik, termal, atau kimia, dan secara klinis ditandai dengan hilangnya epitel permukaan serta dasar ulkus yang tertutup eksudat fibrin dan dikelilingi eritema. Lesi ini umumnya bersifat nyeri dan akan mengalami penyembuhan setelah faktor penyebab trauma dieliminasi, namun terapi diperlukan bila ulkus menimbulkan rasa yang tidak nyaman (Regezi dkk. 2017). Triamcinolone acetonide 0,1% merupakan kortikosteroid topikal yang sering digunakan dalam penatalaksanaan ulkus traumatikus karena efektivitasnya dalam menekan proses inflamasi pada mukosa rongga mulut (Karina dkk. 2014). Namun, penggunaan triamcinolone acetonide secara topikal dapat menimbulkan berbagai efek samping lokal, antara lain iritasi, kemerahan, rasa terbakar, gatal, pembengkakan, serta rasa kering pada area mukosa yang diobati, sehingga perlu kehati-hatian terutama pada penggunaan berulang atau jangka panjang (Budi. 2017) Dalam penyembuhan ulkus bisa menggunakan beberapa alternatif pengobatan obat kumur, obat oles dan obat tradisional. WHO menganjurkan “*back to nature*” untuk

menggalakan kembali pemakaian obat tradisional dalam menjaga kesehatan masyarakat. WHO mengembangkan obat tradisional untuk mendampingi pemakaian obat modern. Obat tradisional adalah salah satu metode alternatif yang dilakukan untuk menyembuhkan penyakitnya secara medis. Pengobatan yang menggunakan bahan herbal sebagai obat dapat diperoleh di lingkungan rumah atau sekitar (Arisonya dkk. 2014).

Indonesia merupakan negara yang kaya akan biodiversitas. Keberadaan hutan hujan tropis menjadi sumber berbagai jenis tumbuhan yang dapat dimanfaatkan sebagai obat. Saat ini penggunaan obat tradisional di masyarakat sudah mulai meningkat. Obat tradisional memiliki banyak manfaat bagi kesehatan dan ketersediaannya banyak terdapat di alam. Selain itu, penggunaan obat tradisional mudah dicerna oleh tubuh sehingga tidak terlalu menimbulkan efek samping bagi tubuh. Penggunaan obat-obatan tradisional yang berasal dari tumbuhan telah lama digunakan oleh masyarakat Indonesia. Salah satunya adalah tanaman lokal seperti daun cemcem (*Spondias pinnata* (L.f.) Kurz) (Wulansari & Armayanti 2018). Daun cemcem dikenal dalam pengobatan tradisional Indonesia sebagai antiradang, pereda demam, dan obat diare. Ekstrak daun cemcem terbukti memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Streptococcus aureus* dan efek antiinflamasi yang signifikan. Kandungan fitokimia utama dalam daun ini mencakup flavonoid, tanin, saponin, dan fenol yang berperan dalam mempercepat regenerasi jaringan dan memperbaiki luka (Bekti dkk. 2022). Potensi farmakologis inilah yang bisa menjadikan daun cemcem sebagai kandidat terapi alami dalam mempercepat penyembuhan ulser traumatik rongga mulut.

Oleh karena itu penelitian ini bertujuan untuk mengisi kekosongan pengetahuan ilmiah terkait penggunaan bahan alam dalam proses penyembuhan luka, khususnya melalui pemanfaatan gel ekstrak daun cemcem (*Spondias pinnata* (L.f.) Kurz) dengan konsentrasi 40% dan 60%. Fokus utama penelitian ini adalah mengevaluasi pengaruh pemberian gel tersebut terhadap jumlah sel makrofag dalam penyembuhan ulkus traumatikus. Sejauh ini, berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa bahan herbal memiliki potensi dalam mempercepat regenerasi jaringan dengan cara meningkatkan aktivitas sel imun, termasuk makrofag. Namun, kajian yang secara spesifik meneliti efek penggunaan gel ekstrak daun cemcem terhadap peningkatan sel makrofag pada proses penyembuhan luka di rongga mulut, terutama ulkus traumatikus, masih sangat terbatas dan belum banyak dijabarkan secara rinci dalam literatur ilmiah. Hal ini menjadi penting mengingat daun cemcem mengandung senyawa aktif seperti flavonoid, tanin, dan saponin yang bersifat antiinflamasi serta imunomodulator, sehingga dapat berperan dalam mengoptimalkan fase inflamasi dan proliferasi penyembuhan luka. Di sisi lain, makrofag merupakan salah satu komponen penting dalam proses ini karena fungsinya dalam fagositosis debris, sekresi sitokin pro-penyembuhan, dan stimulasi sel fibroblas. Namun, hingga kini belum ditemukan penelitian yang secara langsung mengkaji hubungan antara aplikasi gel daun cemcem dengan jumlah sel makrofag pada jaringan luka, khususnya pada model hewan seperti tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan. Maka dari itu, penelitian ini dianggap penting sebagai upaya awal dalam menyediakan dasar ilmiah bagi pengembangan terapi alami yang berbasis bahan herbal lokal

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang diatas, maka dapat timbul suatu rumusan masalah yaitu :

Apakah pemberian gel ekstrak daun cemcem (*Spondias pinnata* (L.f.) Kurz) berpengaruh terhadap jumlah makrofag yang terkandung dalam proses penyembuhan ulkus traumatikus pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan ?

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian gel ekstrak daun cemcem (*Spondias pinnata* (L.f.) Kurz) terhadap jumlah makrofag dalam proses penyembuhan ulkus traumatikus pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian gel ekstrak daun cemcem (*Spondias pinnata* (L.f.) Kurz) konsentrasi 40% dan 60% terhadap jumlah sel makrofag yang terlibat dalam proses penyembuhan ulkus traumatikus tikus wistar jantan.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

Penelitian ini dapat diharapkan mampu berkontribusi pada pengembangan ilmu pengetahuan di bidang kedokteran gigi dengan memberikan pemahaman baru

tentang potensi gel ekstrak daun cemcem sebagai terapi alami dalam penyembuhan ulkus traumatikus.

1.4.2 Manfaat Praktisi

Hasil penelitian ini di harapkan dapat menjadi informasi baru kepada pembaca khususnya di bidang kedokteran gigi dalam merancang pendekatan pengobatan yang lebih inovatif dengan memanfaatkan gel ekstrak daun cemcem sebagai terapi tambahan untuk mempercepat proses penyembuhan ulkus traumatikus



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Ulkus Traumatikus

2.1.1 Definisi Ulkus Traumatikus

Ulkus traumatikus merupakan lesi ulseratif pada mukosa rongga mulut yang ditandai oleh hilangnya lapisan epitel hingga melampaui membran basalis akibat trauma fisik, kimia, iatrogenik, maupun termal. Secara klinis, lesi ini tampak sebagai ulkus tunggal dengan tepi tidak beraturan, dikelilingi eritema, serta bagian tengah yang tertutup pseudomembran berwarna putih kekuningan akibat adanya eksudat fibrin (Regezi dkk. 2017). Ukuran ulkus traumatikus bervariasi, mulai dari beberapa milimeter hingga sentimeter, bergantung pada jenis dan beratnya trauma yang terjadi (Neville dkk. 2015). Lesi ini dapat ditemukan pada mukosa berkeratin seperti gingiva, palatum, dan lidah, maupun pada mukosa tidak berkeratin seperti mukosa labial, mukosa bukal, dan dasar mulut. Ulkus traumatikus lebih sering terjadi pada mukosa labial dan bukal karena lokasinya berdekatan dengan bidang oklusi gigi sehingga rentan mengalami trauma berulang saat proses mastikasi (Glick 2015). Secara klinis, ulkus traumatikus dapat bersifat akut atau kronis dan umumnya menunjukkan perbaikan setelah faktor penyebab trauma dihilangkan. Pada sebagian besar kasus, proses penyembuhan berlangsung secara spontan dalam beberapa hari hingga sekitar satu sampai dua minggu (Neville dkk. 2015).

2.1.2 Etiologi Ulkus Traumatikus

Etiologi ulkus traumatikus meliputi trauma termal, fisik, kimia, maupun iatrogenik.

a. Trauma Mekanis atau Fisik

Ulkus traumatikus oleh karena trauma mekanis atau fisik pada mukosa mulut umumnya disebabkan oleh tekanan atau gesekan berulang yang merusak lapisan epitel dan menimbulkan peradangan lokal (Puspitasari dkk. 2024). Faktor pemicunya mencakup penggunaan gigi tiruan yang tidak sesuai, tepi gigi tajam, gesekan dari kawat ortodontik, serta kebiasaan menggigit jaringan mulut secara tidak sengaja. Trauma akut seperti tergigitnya bibir atau lidah, malposisi gigi, fraktur, atau tindakan pembersihan gigi yang kasar seperti penggunaan tusuk gigi, juga dapat memicu terbentuknya ulkus melalui mekanisme kerusakan fisik langsung pada epitel mukosa (Vijayabala dkk. 2021)



Gambar 2.1 Ulkus traumatikus pada sisi lateral kiri lidah karena adanya kontak dengan gigi yang tajam (Ongole & Praveen 2010).

b. Trauma kimia

Trauma bahan kimia dapat disebabkan oleh pasien atau operator yang menggunakan bahan kimia secara langsung ke mukosa rongga mulut. Produk kedokteran gigi dan mulut yang mengandung alkohol tinggi, hidrogen peroksida, atau phenol sering menyebabkan terjadinya ulserasi pada mukosa rongga mulut apabila berkontak langsung dengan rongga mulut (Glick 2021). Paparan zat-zat ini menyebabkan kerusakan epitel mukosa secara langsung

melalui proses denaturasi protein dan nekrosis jaringan, sehingga menimbulkan lesi ulkus tunggal berbatas tegas dengan permukaan putih kekuningan dan eritema di sekitarnya pada area yang sering terpapar bahan kimia tersebut. Oleh karena itu, penting untuk mewaspadai penggunaan bahan kimia pada rongga mulut agar dapat mencegah terjadinya ulkus traumatikus yang dapat mengganggu kesehatan mulut secara keseluruhan (Puspita & Suharsini. 2018).



Gambar 2.2 Ulkus traumatikus pada mukosa bukal kanan yang meluas hingga ke vestibulum oleh karena kebiasaan mengoleskan balsem pereda nyeri (Ongole & Praveen 2010).

c. Trauma Termal

Luka bakar termal di area mulut umumnya terjadi karena tanpa sengaja mengonsumsi makanan atau minuman yang masih sangat panas. Kondisi ini cukup umum, terutama pada anak-anak dan remaja, dengan tingkat kejadian sekitar 24,6%. Penyebabnya bisa bermacam-macam, mulai dari makanan atau cairan panas (Jadhav & Verma 2023). Luka bakar termal lebih sering terjadi pada langit-langit mulut akibat mengonsumsi makanan atau minuman panas (seperti pizza atau kopi panas). Penggunaan *oven microwave* untuk memanaskan makanan sering kali menyebabkan pemanasan yang tidak merata, sehingga isian seperti keju atau *pastry* bisa menjadi terlalu panas

dibandingkan bagian makanan lainnya, yang dapat menyebabkan luka bakar (Regezi dkk 2017).



Gambar 2.3 Ulkus traumatikus oleh karena pizza burn pada mukosa palatal (Greenberg & Woo 2015)

d. Trauma Iatrogenik

Trauma pada mukosa mulut yang diakibatkan ketidaksengajaan oleh praktisi kesehatan dikenal dengan trauma iatrogenik. Salah satu contoh trauma iatrogenik yaitu pada saat dokter gigi menggunakan cotton roll kering dan *saliva ejector* sehingga menimbulkan ulser pada mukosa mulut (Regezi dkk. 2017)

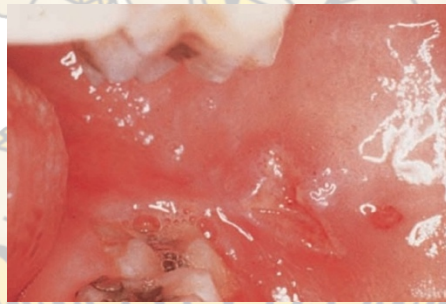


Gambar 2.4 Ulkus akut pada dasar mulut (cedera akibat saliva ejector) (Regezi dkk. 2017)

2.1.3 Gambaran Klinis Ulkus Traumatikus

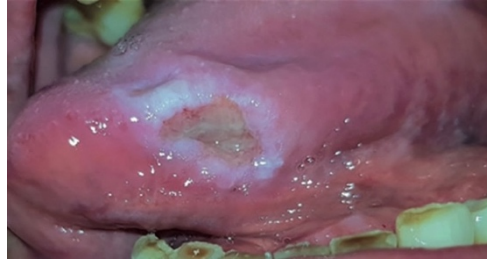
Ulkus traumatikus di rongga mulut umumnya muncul sebagai lesi tunggal berbentuk oval atau tidak teratur, berwarna kekuningan dengan tepi eritematosa yang tidak rata (Rosa dkk. 2023). Lesi ini biasanya dangkal, terasa nyeri, dan sering

timbul di area yang rentan terhadap gesekan, seperti tepi lidah, mukosa bukal, atau palatum akibat kontak dengan elemen tajam seperti gigi, restorasi, atau protesa. Nyeri yang dirasakan dapat mengganggu aktivitas sehari-hari seperti makan dan berbicara. Ulkus ini biasanya timbul dalam waktu 24–48 jam pasca trauma dan dapat sembuh dalam 10–14 hari jika faktor penyebabnya dihilangkan (Wiayanthy & Sidiga 2022). Namun, bila trauma berlangsung terus-menerus, proses penyembuhan bisa berlangsung lebih lama. Pada bentuk akut, ulkus berlangsung kurang dari dua minggu dengan nyeri tajam yang jelas berkaitan dengan trauma sebelumnya. Lesinya tampak kemerahan di tepi tanpa pengerasan, dan dasarnya ditutupi membran fibrin keputihan. Salah satu yang menjadi pemicunya adalah menggigit lidah tidak sengaja atau cedera saat prosedur dental (Minhas dkk. 2019).



Gambar 2.5 Ulkus traumatikus akut (Regezi dkk. 2017)

Sementara itu, ulkus traumatikus kronis berlangsung lebih dari dua minggu dan sering disertai nyeri ringan atau hilang timbul. Pasien sering tidak menyadari penyebabnya. Lesi kronis cenderung menunjukkan pengerasan dan pembesaran di tepi serta dasar berwarna kekuningan akibat nekrosis. Trauma berulang atau kebiasaan parafungsional merupakan faktor yang memicu bentuk kronis ini (Rosa dkk. 2023).



Gambar 2.6 Ulkus traumatikus kronis yang tidak kunjung sembuh terletak pada sisi lateral lidah, berhubungan dengan tepi gigi yang tajam dan kebiasaan parafungsional (seperti kebiasaan menyelipkan lidah di antara gigi) (Gilligan dkk. 2020).

2.1.4 Patogenesis Ulkus Traumatikus

Ulkus traumatikus merupakan kondisi kerusakan jaringan mukosa atau kulit yang diakibatkan oleh trauma fisik seperti gigitan sendiri, gesekan dari gigi tajam, atau penggunaan prostetik yang tidak sesuai. Meskipun tampak sederhana, lesi ini dapat menyerupai luka ganas, sehingga diagnosis klinis harus disertai pemeriksaan histopatologi untuk menyingkirkan kemungkinan neoplasma. Ulkus pada lidah akibat trauma berulang dapat tampak infiltratif dan menyembuhkan secara cepat setelah sumber trauma diatasi, menegaskan pentingnya pengelolaan etiologi trauma sejak dini (Ouaabbou dkk. 2023). Secara patofisiologis, ulkus traumatikus melibatkan proses inflamasi akut yang ditandai oleh pelepasan mediator inflamasi seperti $\text{TNF-}\alpha$ dan $\text{IL-1}\beta$. Penghambatan $\text{TNF-}\alpha$ dapat menekan infiltrasi sel-sel inflamasi, mengurangi edema, dan mempercepat regenerasi jaringan, menandakan peran penting sitokin dalam memperburuk atau memperbaiki ulkus. Disregulasi mediator ini berkontribusi terhadap kerusakan berkelanjutan dan lambatnya penyembuhan (Freitas dkk. 2022),

Faktor penting lainnya dalam penyembuhan adalah kemampuan jaringan untuk melakukan angiogenesis dan reepitelisasi. Penggunaan kolagen dapat meningkatkan aktivitas fibroblas dan merangsang pembentukan pembuluh darah

baru melalui peningkatan ekspresi VEGF dan TGF- β . Kolagen juga berperan dalam menurunkan ekspresi marker inflamasi, mendukung proses penyembuhan yang lebih cepat dan efisien (Soares dkk. 2023). Namun, ulkus traumatikus yang tidak sembuh dalam jangka waktu lama dapat mengalami perubahan patologis yang serius. Ulkus kronis berisiko mengalami transformasi menjadi karsinoma sel skuamosa, terutama jika trauma penyebab terus berlangsung tanpa intervensi. Oleh karena itu, penting untuk mengevaluasi ulkus yang menetap lebih dari dua minggu, melakukan biopsi bila perlu, dan menghilangkan faktor penyebab agar mencegah degenerasi malignan. (Gilligan dkk. 2023).

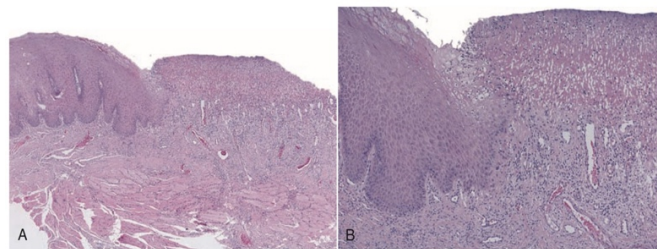
2.1.5 Histopatologi Ulkus Traumatikus

Ulkus traumatikus pada mukosa oral menunjukkan pola histopatologis khas yang mencerminkan peradangan kronis serta perubahan pada jaringan penunjang. Di bawah mikroskop, lesi ini terlihat sebagai ulserasi epitel yang tertutup oleh lapisan eksudat fibrinopurulen tebal dan dikelilingi oleh pseudoepiteliomatosis pada epitel di sekitarnya. Stroma di bawah ulkus memperlihatkan infiltrasi sel inflamasi campuran yang terdiri atas limfosit T, histiosit, eosinofil, dan sel plasma yang dapat meluas hingga ke otot rangka. Terlihat pula jaringan granulasi vaskular aktif dengan proliferasi kapiler dan degenerasi miksomatosa pada jaringan ikat. Pada fase akut, ulkus mengalami kehilangan epitel permukaan yang digantikan oleh matriks fibrin padat berisi neutrofil. Regenerasi epitel biasanya berawal dari tepi lesi, dengan migrasi sel di atas jaringan granulasi dan di bawah lapisan fibrin. Namun, pada kondisi kronis, meski terdapat jaringan granulasi yang berkembang dan pembentukan jaringan parut di lapisan dalam, regenerasi epitel bisa terhambat akibat trauma berulang atau lingkungan jaringan yang tidak mendukung. Faktor

penghambat ini diduga berkaitan dengan gangguan ekspresi molekul adhesi (seperti integrin) atau kurangnya reseptor matriks ekstraseluler yang diperlukan untuk interaksi optimal dengan keratinosit. Eosinofil yang mengalami degranulasi turut memperburuk kondisi dengan melepaskan sitokin seperti $\text{TNF-}\alpha$ dan $\text{TGF-}\beta$ yang memperpanjang proses penyembuhan melalui kerusakan jaringan tambahan (Rosa dkk. 2023; Regezi dkk. 2017).



Gambar 2.7 Gambaran histopatologi ulkus akut pada hari pertama (Abid & Naser 2021).



Gambar 2.8 Gambaran ulkus kronis yang menunjukkan lapisan fibrin menutupi dasar jaringan granulasi yang meradang (Regezi dkk. 2017).

2.1.6 Penangan Ulkus Traumatikus

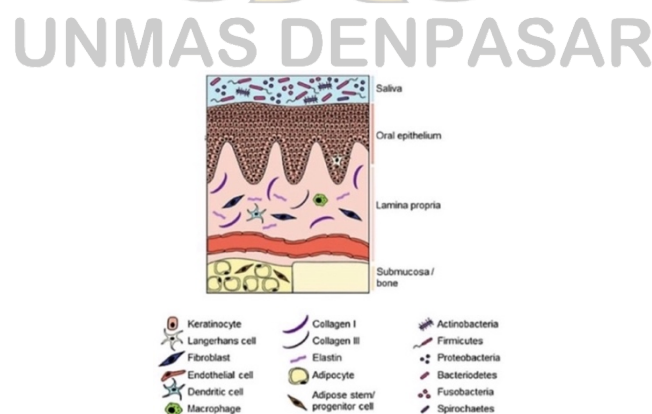
Sebagian besar ulkus reaktif dan lesi kecil akibat cedera termal atau kimia ringan umumnya akan sembuh dengan sendirinya setelah penyebab iritasi dihilangkan. Untuk menjaga kebersihan luka dan mempercepat penyembuhan, pasien dapat dianjurkan berkumur dengan larutan mukolitik ringan, seperti natrium bikarbonat dalam air hangat. Jika terdapat keluhan nyeri, penggunaan anestetik topikal seperti lidokain viskus, Dyclonine HCl, atau film hidroksipropil selulosa

dapat membantu meredakan rasa sakit. Dalam beberapa kasus, kortikosteroid topikal atau suntikan intralesi digunakan, meskipun efektivitasnya masih menjadi perdebatan. Beberapa klinisi mengkhawatirkan potensi keterlambatan penyembuhan, namun studi lain menunjukkan keberhasilan penggunaannya pada ulkus traumatikus kronis. (Regezi dkk. 2017 ; Neville dkk. 2009). Pencegahan cedera ulang sangat penting, baik melalui edukasi pasien tentang bahaya zat kaustik dan penggunaan obat yang tepat, maupun melalui kehati-hatian tenaga medis saat menggunakan bahan atau alat panas di rongga mulut. Pada anak-anak, kondisi ini dapat dicegah dengan penggunaan alat pelindung khusus selama masa penyembuhan, meskipun pada beberapa kasus tetap diperlukan tindakan bedah untuk memperbaiki fungsi dan estetika. Antibiotik dapat digunakan untuk mencegah infeksi sekunder, terutama karena luka bakar jenis ini memerlukan waktu penyembuhan yang lebih lama (Glick dkk. 2021). Jika ulserasi traumatik disebabkan oleh iritasi yang jelas, maka eliminasi sumber iritasi merupakan langkah utama. Bila penyebab tidak diketahui atau respons terhadap terapi tidak memadai, biopsi perlu dilakukan untuk menegakkan diagnosis dan menyingkirkan kemungkinan infeksi atau keganasan (Neville dkk. 2009).

2.2 Proses penyembuhan Ulkus Traumatikus

Dinyatakan oleh (Velnar.T 2009) dalam (Primadina dkk. 2019) luka merupakan terputusnya kontinuitas struktur anatomi jaringan tubuh yang dapat melibatkan lapisan superfisial seperti epitel kulit hingga lapisan yang lebih dalam, termasuk jaringan subkutan, lemak, otot, tulang, serta struktur lainnya seperti tendon, pembuluh darah, dan saraf, yang umumnya terjadi akibat trauma. Proses penyembuhan luka melibatkan respons seluler dan biokimia yang kompleks secara

lokal maupun sistemik, mencakup serangkaian mekanisme yang saling terkoordinasi. Dimulai dari perdarahan, koagulasi, hingga aktivasi respon inflamasi akut setelah trauma, dilanjutkan dengan regenerasi, migrasi dan proliferasi sel jaringan ikat dan parenkim, sintesis protein matriks ekstraselular, serta remodeling jaringan dan deposisi kolagen. Makrofag berperan penting dalam seluruh tahapan ini dengan mensekresikan sitokin pro dan anti-inflamasi serta faktor pertumbuhan. Selain itu, fibroblas berperan dalam sintesis kolagen yang memengaruhi kekuatan tarik luka, sementara keratinosit berperan dalam re-epitelisasi untuk menutupi area luka. Penyembuhan luka yang normal ditandai oleh keseimbangan antara sintesis dan degradasi jaringan, yang melibatkan berbagai sistem seperti mikrosirkulasi oksigen, respons imun dan inflamasi, metabolisme, serta sistem neuroendokrin. Proses ini mencakup berbagai tingkat organisasi biologis, termasuk jenis sel (fibroblas, neutrofil, makrofag), sinyal antar sel (sitokin, hormon, faktor pertumbuhan), produk struktural (kolagen, proteoglikan), dan enzim seperti matriks metalloproteinase (MMP). Suatu luka dikatakan sembuh sempurna bila struktur anatomi, fungsi jaringan, dan penampilan kembali seperti semula dalam waktu penyembuhan yang sesuai.



Gambar 2.9 Gambar sel dan jaringan yang berperan selama proses penyembuhan luka mukosa rongga mulut (Wassdorpd dkk. 2021).

a. Fase hemostasis

Fase inflamasi terdiri atas dua tahap, yaitu fase awal (haemostasis) dan fase inflamasi lanjutan. Ketika jaringan mengalami cedera, pembuluh darah yang rusak menyebabkan perdarahan. Tubuh segera merespons dengan mengaktifkan jalur koagulasi intrinsik dan ekstrinsik, yang memicu agregasi trombosit serta pembentukan bekuan darah melalui vasokonstriksi dan retraksi pembuluh darah. Proses haemostasis ini terjadi saat darah yang keluar bersentuhan dengan kolagen dan matriks ekstraseluler, merangsang trombosit untuk mengekspresikan glikoprotein membran yang memungkinkan mereka saling menempel dan membentuk massa bekuan. Massa ini kemudian mengisi luka dan membentuk matriks provisional, yang berfungsi sebagai scaffold awal bagi migrasi sel inflamasi (Landén dkk. 2016). Makrofag memegang peranan sentral dalam proses penyembuhan luka. Sel ini mengeluarkan berbagai faktor penting seperti Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Fibroblast Growth Factor (FGF), dan Transforming Growth Factor- β (TGF- β), yang merupakan regulator utama dalam proses regenerasi jaringan (Larjava 2012).

Sebagai lanjutan dari agregasi trombosit, pembuluh darah mengalami vasokonstriksi selama 5–10 menit, menyebabkan kondisi hipoksia, peningkatan aktivitas glikolisis, dan penurunan pH. Hal ini kemudian diikuti oleh vasodilatasi serta pergerakan leukosit dan trombosit menuju luka melalui *scaffold* yang telah terbentuk. Migrasi ini juga ditunjang oleh aktivasi membran kinase yang meningkatkan permeabilitas terhadap ion Ca^{2+} dan mengaktifkan enzim kolagenase serta elastase, yang memperkuat pergerakan

sel ke area luka. Setelah mencapai matriks provisional, trombosit mengalami degranulasi dan melepaskan sitokin yang mengaktifkan jalur inflamasi melalui rekrutmen netrofil. Sitokin yang dilepaskan oleh trombosit berperan dalam menginduksi faktor inflamasi dan melepaskan berbagai growth factor penting, seperti TGF- β , PDGF, IL-1, IGF-1, EGF, dan VEGF. Mediator ini sangat berperan dalam merangsang regenerasi sel, diferensiasi, dan pemulihan jaringan yang rusak, sekaligus memicu kemotaksis leukosit seperti netrofil dan monosit menuju area luka untuk memulai fase inflamasi (Agyare dkk. 2015).

b. Fase Inflamasi

Fase inflamasi berlangsung sejak terjadinya trauma hingga sekitar hari kelima pasca cedera. Tujuan utamanya adalah membersihkan jaringan nekrotik dan mencegah infeksi oleh mikroorganisme patogen. Setelah fase hemostasis tercapai, sel-sel inflamasi seperti neutrofil mulai bermigrasi ke area luka untuk mengeliminasi debris dan bakteri. Kehadiran neutrofil menandai dimulainya respon inflamasi, yang ditunjukkan dengan gejala klasik: *rubor* (kemerahan), *tumor* (pembengkakan), *kalor* (rasa panas), *dolor* (nyeri), dan *functio laesa* (hilangnya fungsi). Sel pertama yang merespons cedera adalah neutrofil, limfosit, dan makrofag, yang bertugas memerangi infeksi serta membersihkan jaringan rusak dan benda asing. Proses rekrutmen sel-sel ini dipicu oleh agen kemotaktik seperti DAMP (*Damage-Associated Molecular Patterns*), PAMP (*Pathogen-Associated Molecular Patterns*), faktor komplemen, histamin, prostaglandin, dan leukotrien. Molekul-molekul

ini dikenali oleh reseptor TLR (*Toll-Like Receptors*), yang kemudian mengaktifkan jalur pensinyalan intraseluler seperti NF κ B dan MAPK.

Aktivasi jalur ini mendorong ekspresi gen-gen pro-inflamasi berupa sitokin dan kemokin yang mempercepat migrasi leukosit keluar dari endotel menuju matriks luka. Leukosit selanjutnya melepaskan berbagai mediator untuk memfasilitasi fagositosis terhadap debris, patogen, dan jaringan yang rusak, sekaligus memproduksi sitokin yang memicu fase proliferasi. Dalam dua hari pertama, neutrofil mendominasi area luka dan biasanya mulai terdeteksi dalam 24–36 jam pasca cedera. Mereka menjalankan fagositosis terhadap jaringan mati dan mikroba, serta menghasilkan sitokin seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6, serta protease yang berfungsi mendegradasi sisa matriks ekstraseluler. Setelah menyelesaikan tugasnya, neutrofil akan mengalami apoptosis dan dibersihkan oleh makrofag. Meskipun penting dalam mengendalikan infeksi, keberadaan neutrofil yang berlarut-larut dapat menghambat penyembuhan luka dan meningkatkan risiko transformasi luka akut menjadi luka kronis (Landen dkk. 2016).

c. Fase Proliferasi

Fase proliferasi berlangsung mulai hari ke-3 hingga 14 pasca trauma, ditandai dengan pergantian matriks provisional yang didominasi oleh platelet dan makrofag secara bertahap digantikan oleh migrasi sel fibroblas dan deposisi sintesis matriks ekstraseluler. Pada level makroskopis ditandai dengan adanya jaringan granulasi yang kaya akan jaringan pembuluh darah baru, fibroblas, dan makrofag, granulosit, sel endotel dan kolagen yang membentuk matriks ekstraseluler dan neovaskular yang mengisi celah luka

dan memberikan *scaffold* adhesi, migrasi, pertumbuhan dan diferensiasi sel. Tujuan fase proliferasi ini adalah untuk membentuk keseimbangan antara pembentukan jaringan parut dan regenerasi jaringan. Fibroblas dan sel endotel merupakan sel kunci yang berperan penting untuk proses terjadinya angiogenesis, proliferasi fibroblas (deposisi kolagen), pembentukan jaringan granulasi, kontraksi luka dan re-epitelisasi yang diikontrol oleh FGF, TGF- β dan VEGF. (Landen dkk. 2016 ; Wassdorpd dkk. 2021)

1. Angiogenesis

Angiogenesis adalah proses alami pembentukan pembuluh darah baru dalam tubuh yang terjadi baik dalam kondisi normal maupun patologis. Istilah ini berasal dari kata angio (pembuluh darah) dan genesis (pembentukan). Ketika terjadi kerusakan jaringan, angiogenesis berperan penting dalam menjaga fungsi jaringan dan organ yang terdampak dengan membentuk pembuluh darah baru sebagai pengganti yang rusak. Pembuluh darah baru ini biasanya berkembang dari kapiler yang berasal dari pembuluh darah kecil di sekitarnya. Kapiler terdiri dari sel endotel dan perisit yang memiliki informasi genetik lengkap untuk membentuk sistem pembuluh darah beserta percabangannya. Proses ini didorong oleh molekul angiogenik, sementara molekul penghambat khusus akan menghentikannya. Keseimbangan antara molekul pemicu dan penghambat ini menjaga kestabilan sistem kapiler yang ada (Ridiandries dkk 2018; Rodrigues dkk 2019). Dalam fase proliferasi penyembuhan luka, angiogenesis yang juga disebut neovaskularisasi menjadi salah satu tahap krusial. Pembentukan pembuluh darah baru ini ditandai dengan

munculnya jaringan berwarna merah (eritem) akibat pertumbuhan kapiler pada area tersebut. Selama proses ini, sel endotel menghasilkan dan melepaskan sitokin, serta bekerja sama dengan beberapa faktor pertumbuhan seperti *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), angiopoietin, *Fibroblast Growth Factor* (FGF), dan TGF- β . Setelah jaringan terbentuk dengan optimal, aktivitas migrasi dan proliferasi sel endotel berkurang, dan kelebihan sel akan dieliminasi melalui mekanisme apoptosis (Sorg dkk. 2017).

2. Proliferasi Fibroblas

Fibroblas memegang peran kunci dalam fase ini karena kemampuannya membentuk matriks ekstraselular yang berfungsi mengisi rongga luka sekaligus menjadi dasar bagi migrasi keratinosit. Komponen ini juga merupakan bagian utama dari jaringan parut pada kulit. Aktivitas fibroblas dipengaruhi oleh *growth factor* seperti PDGF, FGF, dan TGF- β yang dihasilkan oleh makrofag, yang merangsang proliferasi, migrasi, dan produksi matriks ekstraselular oleh fibroblas. Dengan bantuan enzim matrix metalloproteinase (MMP-12), fibroblas mendegradasi matriks fibrin dan menggantikannya dengan glycosaminoglycan (GAG). Seiring waktu, matriks ini akan digantikan oleh kolagen tipe III yang juga disintesis oleh fibroblas. Kolagen tipe III tersusun atas 33% glisin, 25% hidroksiprolin, serta air, glukosa, dan galaktosa. Hidroksiprolin terbentuk dari prolin melalui hidroksilasi yang dikatalisis oleh enzim prolyl hydroxylase dengan bantuan vitamin C, dan hanya ditemukan dalam kolagen, sehingga sering digunakan sebagai

indikator jumlah kolagen. Di fase maturasi, kolagen tipe III akan digantikan oleh kolagen tipe I. Selain itu, makrofag juga menghasilkan faktor proangiogenik seperti VEGF, FGF-2, angiopoietin-1, dan thrombospondin yang merangsang sel endotel untuk membentuk pembuluh darah baru melalui proses angiogenesis (Moretti dkk. 2022)

3. Pembentukan Jaringan Granulasi

Pembentukan dan evolusi jaringan granulasi pertama kali dijelaskan oleh ahli bedah Inggris John Hunter pada akhir abad ke-18 dan dikarakterisasi lebih rinci pada abad ke-19 oleh ahli bedah Prancis Alexis Carrel. Jaringan granulasi terutama dibentuk oleh fibroblas aktif, yang mensintesis matriks fibrin awal akan digantikan oleh jaringan granulasi. Jaringan granulasi akan berperan sebagai perantara sel – sel untuk melakukan migrasi. Jaringan ini terdiri dari tiga sel yang berperan penting yaitu : fibroblast, makrofag dan sel endotel. Sel – sel ini akan menghasilkan ECM dan pembuluh darah baru sebagai sumber energi jaringan granulasi. Jaringan ini muncul pada hari keempat setelah luka. Fibroblas akan bekerja menghasilkan ECM untuk mengisi celah yang terjadi akibat luka dan sebagai perantara migrasi keratinosit. Matriks ini akan tampak jelas pada luka. Makrofag akan menghasilkan *growth factor* yang merangsang fibroblas berproliferasi. Makrofag juga akan merangsang sel endotel untuk membentuk pembuluh darah baru (Gurtner 2007).

4. Kontraksi luka

Kontraksi luka adalah gerakan centripetal dari tepi luka menuju arah Tengah luka. Kontraksi luka maksimal berlanjut sampai hari ke-12 atau ke-15 tapi juga bisa berlanjut apabila luka tetap terbuka. Luka bergerak ke arah tengah dengan rata – rata 0,6 sampai 0,75 mm / hari. Kontraksi juga tergantung dari jaringan kulit sekitar yang longgar. Sel yang banyak ditemukan pada kontraksi luka adalah miofibroblas. Sel ini berasal dari fibroblas normal tapi mengandung mikrofilamen di sitoplasmanya (Leong & Phillips 2012)

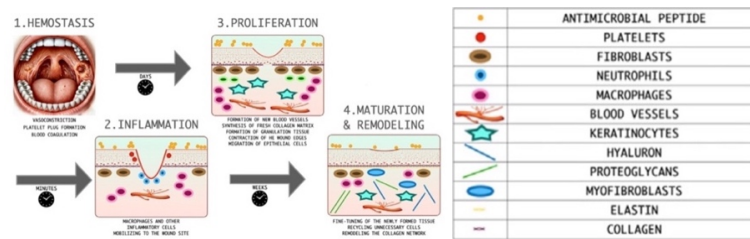
5. Reepitelisasi

Dinyatakan oleh (Velmar.T 2009) dalam (Primadina dkk. 2019) fase ini ditandai dengan proses epitelialisasi, yaitu pembentukan kembali lapisan epitel yang rusak. Keratinosit di tepi luka mulai berproliferasi setelah berinteraksi dengan matriks ekstraseluler (ECM), kemudian bermigrasi dari membran basal menuju permukaan luka yang baru terbentuk. Dalam perjalanannya, keratinosit mengalami perubahan bentuk menjadi lebih pipih dan memanjang, serta membentuk tonjolan sitoplasma. Sel-sel ini berikatan dengan kolagen tipe I melalui reseptor integrin dan menghasilkan enzim kolagenase untuk memutuskan ikatan dengan matriks dermis, sehingga mempermudah pergerakannya. Selain kolagenase, keratinosit juga mensekresikan matrix metalloproteinases (MMP) lainnya guna mendukung proses migrasi . Secara bersamaan, sel-sel basal dari epitel di sekitar luka bergerak ke arah tengah luka dan menutupi area yang terbuka. Keratinosit yang telah mengalami

diferensiasi kemudian meluncur di atas matriks provisional untuk mencapai pusat luka. Setelah sel-sel dari kedua sisi bertemu, migrasi berhenti dan pembentukan kembali membran basalis pun dimulai sebagai bagian dari proses regenerasi jaringan epitel.

d. *Fase Remodeling*

Fase ini membutuhkan waktu beberapa minggu hingga tahun. Kontraksi luka dimulai hari ke-5 karena adanya perubahan fenotip fibroblas menjadi actin-laden miofibroblas (Morton & Phillips 2016). Remodeling adalah fase akhir penyembuhan yang berlangsung berminggu-minggu hingga berbulan-bulan. Kolagen tipe III yang awalnya diproduksi oleh fibroblas digantikan oleh kolagen tipe I yang lebih kuat dan tersusun rapat. Miofibroblas mengalami apoptosis, sementara ECM dimodulasi secara dinamis oleh MMPs dan TIMPs (Trinh dkk. 2022). Regresi vaskular terjadi karena pembuluh darah baru yang tidak diperlukan lagi dihancurkan melalui apoptosis endotel, dan jaringan kembali ke kondisi homeostasis. Proses ini juga melibatkan resolusi makrofag (M2) yang memfagositosis sel dan protein yang tidak diperlukan lagi (Morbidelli dkk. 2021). Menurut (Waasdorp dkk. 2021) mukosa oral memiliki kemampuan remodeling yang lebih tinggi dibandingkan kulit, dengan tingkat elastisitas dan kekuatan jaringan yang pulih lebih baik serta bekas luka yang minimal berkat interaksi kompleks antara saliva, mikrobioma, dan sel imun lokal.



Gambar 2.10 Gambar proses penyembuhan luka pada rongga mulut meliputi fase hemostasis, inflamasi, proliferasi dan maturase/remodeling (Diosono dkk. 2025)

2.3 Sel Makrofag

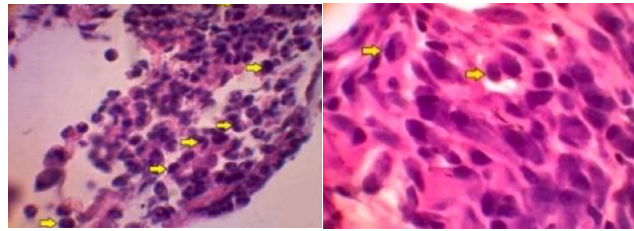
2.3.1 Definisi sel makrofag

Makrofag merupakan komponen sistem imun bawaan yang berperan penting dalam menjaga stabilitas jaringan pasca cedera. Sel ini berasal dari monosit darah yang bermigrasi ke area luka serta makrofag residen yang telah ada sejak fase embrionik. Keunggulannya terletak pada kemampuan plastisnya dalam menyesuaikan bentuk dan fungsi sesuai perubahan sinyal mikro lingkungan selama penyembuhan. Makrofag juga memiliki kapasitas fagositosis tinggi dan dilengkapi reseptor permukaan yang memungkinkan mereka mengenali serta menelan partikel asing dan debris seluler (Willenborg dkk. 2022). Makrofag berperan penting dalam menjaga keseimbangan jaringan, melawan infeksi, dan mendukung regenerasi. Mereka mengenali sinyal patogen (PAMPs) dan kerusakan jaringan (DAMPs) melalui aktivasi reseptor TLR, yang kemudian memicu pelepasan mediator inflamasi seperti $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, dan IL-6 . Selain itu, makrofag juga menghasilkan sitokin antiinflamasi seperti IL-10 dan $\text{TGF-}\beta$ untuk mengontrol inflamasi berlebihan (Ricardo 2024).

Dalam penyembuhan luka, makrofag hadir sejak fase inflamasi hingga remodeling. Awalnya, mereka membersihkan luka dari patogen dan jaringan rusak serta menghasilkan ROS dan NO. Ketika inflamasi mereda, makrofag beralih dari

fenotipe M1 (proinflamasi) ke M2 (reparatif), yang mendukung aktivitas fibroblas, angiogenesis, dan pembentukan jaringan granulasi (Willenborg dkk. 2022). Pada fase proliferasi dan remodeling, makrofag M2 mengeluarkan *growth factor* seperti PDGF, TGF- β , dan VEGF yang mendorong migrasi dan diferensiasi fibroblas serta pembentukan pembuluh darah baru. Mereka juga berperan dalam sintesis dan perombakan matriks ekstraseluler (ECM), termasuk regulasi kolagen dan enzim MMP serta TIMP. Di fase akhir, makrofag membantu memperbaiki struktur jaringan dan menjaga kekuatan jaringan baru. Efektivitas dan kesinambungan aktivitas makrofag sangat menentukan keberhasilan penyembuhan luka secara lokal maupun sistemik (Malaha dkk. 2023).

Sebelum terjadi perlukaan, jumlah makrofag di jaringan relatif rendah dan didominasi oleh makrofag residen yang menetap di dekat kapiler dan berfungsi dalam menjaga homeostasis jaringan. Namun, setelah terjadinya luka, terjadi peningkatan jumlah makrofag secara signifikan akibat rekrutmen monosit dari sirkulasi darah yang berdiferensiasi menjadi makrofag sebagai respons terhadap sinyal kerusakan jaringan (Ricardo & Oktariana 2024). Fase ini ditandai dengan infiltrasi makrofag M1 pada 2–7 hari awal untuk fagositosis debris dan patogen, kemudian secara bertahap digantikan oleh makrofag M2 pada hari ke-14–28 yang berperan dalam fase proliferasi dan remodeling jaringan (Chen dkk 2019; Putri & Mahendra 2021). Pemberian gel ekstrak daun cemcem diharapkan mampu meningkatkan jumlah makrofag M2 secara optimal, mempercepat transisi dari fase inflamasi ke fase proliferasi, dan mengurangi risiko pembentukan jaringan parut berlebih dengan cara mendukung proses antiinflamasi dan regenerasi jaringan secara fisiologis



Gambar 2.11 Gambaran histopatologi sel makrofag dengan pengecatan Hematoxylin Eosin. Tanda panah kuning menunjukkan sel makrofag dengan mikroskop pembesaran 1000x (Rahmawati & Pargaputri 2018).

2.4. Daun Cemcem (*Spondias pinnata* (L.f.) Kurz)

2.4.1 Asal usul Daun Cemcem

Tumbuhan Cemcem secara ilmiah dikenal sebagai *Spondias pinnata* (L.f.) Kurz., adalah tanaman tropis berkayu yang termasuk dalam famili *Anacardiaceae*, famili yang juga mencakup spesies seperti mangga (*Mangifera indica*) dan jambu mete (*Anacardium occidentale*). Tanaman ini banyak ditemukan di negara-negara Asia Tenggara seperti Indonesia, Malaysia, dan India. Analisis genetik secara lengkap belum tersedia, sehingga keberadaannya di Indonesia termasuk di Bali, masih dikategorikan sebagai bagian dari sebaran alami. Menariknya, karakteristik dan kandungan tanaman ini bisa bervariasi tergantung pada kondisi ekologi dan geografis tempat tumbuhnya. Di Bali, *S. pinnata* dikenal dengan sebutan lokal “kecemcem”, yang awalnya disebut “catsjemtsjem”. Laporan ilmiah pertama menyebutkan bahwa tanaman ini diduga merupakan flora asli Bali atau setidaknya bagian dari wilayah persebaran alami, kemungkinan dibawa oleh masyarakat Hindu Majapahit dari Jawa. Daunnya digunakan sebagai bahan utama dalam minuman tradisional Bali yang dikenal sebagai “loloh cemcem”, terutama populer di desa wisata Penglipuran, Bangli. Minuman ini merupakan warisan budaya yang

menunjukkan integrasi antara pemanfaatan tanaman lokal dan tradisi kesehatan masyarakat (Laksemi 2019).

Masyarakat adat di beberapa wilayah seperti Desa Penglipuran dan Desa Bebalang telah memanfaatkan daun cemcem sebagai bahan utama pembuatan minuman herbal tradisional yang disebut “loloh cemcem”. Minuman ini secara turun-temurun digunakan sebagai ramuan penyegar tubuh, penambah nafsu makan, serta untuk mengatasi gangguan pencernaan dan panas dalam. Tradisi ini merupakan bagian integral dari sistem pengobatan tradisional Bali yang dikenal sebagai Usadha, di mana tanaman-tanaman herbal lokal digunakan sebagai sarana penyembuhan alami dan spiritual. Menurut hasil penelitian dari jurnal etnobotani, cemcem tidak hanya dikonsumsi dalam bentuk minuman tetapi juga menjadi bagian dari persembahan dalam ritual adat dan simbol keseimbangan antara manusia dan alam. Pengolahan cemcem masih dilakukan secara tradisional, mulai dari pemetikan, pencucian, peremasan, hingga penyajian tanpa bahan pengawet, yang mencerminkan kearifan lokal dan prinsip keberlanjutan dalam pemanfaatan tanaman obat (Sutana 2020). Lebih dari sekadar tumbuhan liar, cemcem kini juga dikembangkan dalam bentuk produk olahan seperti teh herbal, tablet, hingga permen fungsional, menunjukkan potensi besar tanaman ini sebagai komoditas ekonomi berbasis warisan budaya (Laksemi 2019).

2.4.2 Taksonomi Daun Cemcem

Dinyatakan oleh Saimah (2006) dalam (Sutana 2020) tanaman *Spondias pinnata* (Lf) Kurz memiliki klasifikasi sebagai berikut:

Kingdom : *Plantae*

Divisi : *Spermatophyta*

Sub Divisi	: <i>Angiospermae</i>
Kelas.	: <i>Dicotyledoneae</i>
Ordo	: <i>Sapindales</i>
Familia	: <i>Anacardiaceae</i>
Genus.	: <i>Spondias</i>
Spesies.	: <i>Spondias pinnata (L.f) Kurz</i>



Gambar 2.12 Daun Cemcem (*Spondias pinnata* (L.f) Kurz) (Sutana 2020)

2.4.3 Morfologi Daun Cemcem

Daun Cemcem (*Spondias pinnata* (L.f) Kurz.) memiliki tipe majemuk menyirip ganjil (imparipinnate), tersusun secara spiral dan berselang-seling pada batang. Panjang daun berkisar antara 30–40 cm, terdiri atas 5 hingga 11 anak daun yang tersusun berpasangan. Bentuk anak daun bervariasi dari lonjong telur (*ovate-oblong*) hingga eliptik-lonjong, dengan ukuran sekitar 7–12 cm panjang dan 4–5 cm lebar, serta memiliki tangkai. Ujung daun meruncing (*acuminate*), pangkal daun menyempit atau membulat (*cuneate*), sering kali asimetris. Tepi daun bisa rata (*entire*) atau sedikit bergerigi. Tulang daun utama tampak rata di permukaan atas, sedangkan tulang sekunder tumpul dan menyebar sejajar secara lebar. Tulang tersier membentuk pola jala halus (*retikulat*). Daun ini tidak memiliki stipula, dan menghasilkan aroma asam yang khas saat diremas, khususnya pada daun muda (Vijetha dkk. 2018 ; Sutana 2020).

Secara visual, daun cemcem berwarna hijau segar dan tampak mengilap dengan tekstur seperti kertas. Aroma khas asam yang keluar dari daun merupakan ciri penting yang juga menjadi pertanda kandungan senyawa metabolit sekunder di dalamnya, seperti flavonoid, tanin, dan fenol, yang berkontribusi terhadap aktivitas antioksidan dan fungsi pengobatannya dalam sistem kesehatan tradisional Bali. Daun ini digunakan secara luas sebagai bahan utama dalam pembuatan loloh cemcem, minuman herbal tradisional yang telah dikenal dalam budaya Usadha Bali. Menurut (Sujarwo dkk. 2017), bentuk anatomi daun yang khas dan kandungan senyawa aktif menjadikannya sebagai bagian penting dalam praktik pengobatan etnobotani di Bali. (Laksemi 2019) menyebutkan bahwa variasi morfologi daun ini dapat dipengaruhi oleh faktor ekologi dan geografis tempat tumbuhnya, tetapi secara umum struktur khasnya tetap konsisten di berbagai wilayah sebarannya

2.4.4 Kandungan dan Manfaat Daun Cemcem

Daun cemcem (*Spondias pinnata* (L.f) Kurz.) diketahui mengandung beragam senyawa aktif dengan potensi farmakologis yang tinggi. Hasil analisis fitokimia oleh (Ariati dkk. 2025) menunjukkan bahwa ekstrak daun cemcem mengandung berbagai senyawa yakni alkaloid, flavonoid, saponin, tanin dan fenol. Senyawa-senyawa tersebut tergolong sebagai metabolit sekunder yang lazim ditemukan dalam tanaman obat dan menjadi dasar utama efek terapeutik daun cemcem.

Berikut Adalah fungsi dari senyawa aktif yang terkandung dalam daun cemcem :

a. Flavonoid

Flavonoid yang terkandung dalam daun *cemcem* (*Spondias pinnata* L.f. Kurz) memberikan sejumlah efek farmakologis, antara lain sebagai agen antibakteri dan antiinflamasi. Kandungan flavonoid terbukti mampu menghambat pertumbuhan bakteri patogen seperti *Phorphyromonas gingivalis* dan *Staphylococcus aureus*, yang menjadikan ekstrak daun ini potensial sebagai bahan baku obat tradisional berbasis tanaman (Bekti dkk. 2022).

b. Saponin

Senyawa saponin memberikan sejumlah manfaat kesehatan yang signifikan, terutama sebagai antibakteri, imunostimulan, dan antitusif. Senyawa saponin memiliki kemampuan menurunkan tegangan permukaan membran mikroba, yang memungkinkan penetrasi senyawa aktif ke dalam sel bakteri, sehingga efektif dalam menghambat pertumbuhan mikroorganisme patogen seperti *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli* (Wulansari & Armayanti 2018).

c. Tanin

Tanin mengandung tanic acid yang mampu melarutkan lapisan lemak dinding sel bakteri sehingga menyebabkan kebocoran cairan sel dan menghancurkan sel bakteri tersebut. Selain itu, senyawa tanin mampu mengikat ion logam yang terlibat dalam metabolisme sel bakteri, mempengaruhi permeabilitas dinding sel bakteri, dan mengganggu penyerapan elemen penting yang dibutuhkan untuk pertumbuhan bakteri (Hetal dkk. 2012).

d. Fenol

Fenol berfungsi sebagai antibakteri karena aktivitas dari senyawa ini dapat memodifikasi permeabilitas membran sel bakteri, perubahan fungsi intraseluler yang disebabkan oleh ikatan hidrogen senyawa fenol dengan enzim atau dengan modifikasi kekakuan dinding sel sehingga kehilangan integritas karena interaksi yang berbeda dengan membran sel bakteri (Bouarab-Chibane dkk. 2019).

Dinyatakan oleh (Sari dkk 2025) ekstrak daun cemcem (*Spondias pinnata* (L.f) Kurz.) mengandung senyawa flavonoid seperti quercetin dan catechin yang memiliki aktivitas antiinflamasi. Senyawa flavonoid ini berperan dalam menekan proses inflamasi dengan cara meningkatkan kadar sitokin antiinflamasi IL-10 serta menurunkan kadar sitokin proinflamasi IL-1 β dan TNF- α , yang merupakan mediator utama dalam respon peradangan. Mekanisme ini didukung oleh sifat antioksidan flavonoid yang mampu menghambat stres oksidatif dan menstabilkan respon imun tubuh. Dengan demikian, flavonoid dalam daun cemcem berkontribusi dalam mengatur keseimbangan sistem imun dan mempercepat resolusi peradangan, sehingga menunjukkan potensi besar sebagai agen antiinflamasi alami.

Secara tradisional, daun cemcem telah dimanfaatkan oleh masyarakat Bali dalam pengobatan lokal selama bertahun-tahun. Berdasarkan penelitian (Sutana 2020), daun ini diolah menjadi loloh cemcem, sebuah minuman herbal khas yang dipercaya bermanfaat untuk menyegarkan tubuh, meningkatkan nafsu makan, dan meredakan panas dalam serta masalah pencernaan. Penggunaan daun cemcem dalam sistem Usadha pengobatan tradisional Bali mencerminkan pemahaman lokal tentang keseimbangan antara tubuh dan alam, serta menunjukkan keselarasan

antara praktik tradisional dan bukti ilmiah yang ada saat ini. Melihat potensi besar dari kandungan bioaktif dan manfaat daun cecem kini mulai dikembangkan sebagai bahan utama dalam berbagai produk herbal modern. Tanaman ini telah diolah menjadi bentuk yang lebih praktis seperti teh herbal, tablet kesehatan, dan permen fungsional untuk menunjang kesehatan tubuh secara alami. Inovasi ini tidak hanya mempertahankan nilai tradisional tanaman cecem, tetapi juga memberikan nilai tambah secara ekonomi sebagai komoditas berbasis budaya yang dapat diperluas dalam industri herbal dan kesehatan (Laksemi 2019).

2.5 Tikus Wistar

2.5.1 Definisi Tikus Wistar

Tikus putih strain Wistar (*Rattus norvegicus*) merupakan salah satu hewan model paling umum dalam penelitian ilmiah. Strain ini pertama kali dikembangkan pada awal abad ke-20 oleh Henry H. Donaldson di Wistar Institute, Philadelphia, melalui perkawinan antara tikus albino wistar dan tikus liar jantan Norwegia yang ditangkap di Berkeley, California. Proses seleksi dan pembiakan sistematis menghasilkan strain dengan kestabilan genetik tinggi, menjadikannya model yang konsisten dan andal dalam berbagai riset ilmiah (Wati & Ilyas 2024). Melakukan eksperimen langsung terhadap manusia dianggap tidak etis karena dapat membahayakan kondisi fisik maupun mental, bahkan berisiko fatal (Ihedioha dkk.2012). Oleh karena itu, tikus putih sering dipilih karena kemiripannya dengan sistem biologis manusia. Selain mudah dirawat dan berkembang biak, hewan ini juga memiliki keanekaragaman genetik yang tinggi. Tikus jantan lebih disukai

dalam penelitian karena kestabilan sistem hormonal dan laju metabolisme obat yang lebih cepat dibandingkan betina (Yuziani & Harefa, 2023).

2.5.2 Morfologi Tikus Wistar

Secara morfologis, Tikus wistar (*Rattus norvegicus*) memiliki bentuk tubuh yang khas, yaitu kepala lebar dan berbentuk kerucut, dengan hidung tumpul, serta dilengkapi kumis di bagian moncong sebagai indra peraba. Telinganya berukuran kecil hingga sedang dan memanjang, sedangkan matanya menonjol ke luar dan berwarna merah atau merah muda, sesuai dengan fenotip albino yang ditunjukkan oleh warna bulu yang pucat. Ekor tikus ini panjangnya hampir sebanding dengan tubuh namun sedikit lebih pendek, membantu menjaga keseimbangan gerak. Panjang tubuh umumnya berkisar antara 18–25 cm. memiliki hidung tumpul seberat 150-600 gram dan tubuh besar dengan panjang 18-25 cm, kepala dan batang bawah Ekor dantelinganya relatif kecil, tidak lebih besar dari 20–23 mm (Masala dkk. 2020). Tikus ini tidak memiliki gigi taring; hanya gigi seri dan geraham, di mana gigi serinya terus tumbuh dan berfungsi untuk menggerogoti benda keras. Dengan ukuran tubuh sedang hingga besar untuk jenis laboratorium, tikus ini memasuki usia reproduksi pada 7–10 minggu dan memiliki masa kehamilan 19–22 hari (Wati & Ilyas 2024).

2.5.3 Taksonomi Tikus Wistar

Taksonomi tikus wistar dapat diklasifikasikan sebagai berikut (Tandi dkk. 2017:

Kingdom : *Animalia*

Filum : *Chordata*

Sub Filum : *Vertebrata*

Kelas : *Mammalia*
 Ordo : *Rodentia*
 Famili : *Murinae*
 Genus : *Rattus*
 Spesies : *Rattus novergicus*



Gambar 2.13 Tikus Wistar (Al-Hajj dkk. 2016).

2.6 Sediaan Gel Topikal

Istilah “topikal” berasal dari bahasa Yunani yakni *topikos* atau *topos*, yang berarti tempat atau lokasi tertentu. Obat topikal secara umum merujuk pada sediaan yang diaplikasikan langsung ke lokasi lesi (Yanhendri 2012). Sediaan topikal, termasuk gel, ditujukan untuk menghasilkan efek lokal maupun sistemik saat diaplikasikan pada permukaan kulit. Gel topikal adalah bentuk sediaan semi-padat di mana zat aktif terlarut atau terdispersi dalam media berbasis cair, sehingga mendukung proses penghantaran obat secara lebih efektif. Struktur gel tersusun dalam jaringan tiga dimensi yang dibentuk oleh polimer, baik alami maupun sintetis, melalui ikatan fisik, kimia, atau ionik. Gel diklasifikasikan berdasarkan karakteristik sistem koloid, jenis pelarut, sifat reologi, dan bentuk fisiknya. Saat ini, inovasi formulasi telah menghasilkan varian gel modern seperti hidrogel dan emulgel, yang dibuat menggunakan teknik seperti pencampuran dingin, metode

kimia, flokulasi, pemanasan, dan dispersi (Shobita dkk. 2025). Efek lokal yang dihasilkan bergantung pada kemampuan obat untuk meresap melalui lapisan kulit atau mukosa (Autade & Shelke 2024).

2.6.1 Definisi gel

Gel adalah bentuk sediaan topikal yang mengandung kadar air tinggi dan menawarkan efektivitas penghantaran obat yang lebih unggul dibandingkan salep. Sediaan ini memberikan beberapa kelebihan, antara lain kemudahan aplikasi yang merata pada permukaan kulit, sensasi sejuk saat digunakan, cepat diserap, tidak meninggalkan bekas, serta praktis dalam pemakaian (Afifah & Nurwaini 2019). Sebagai sediaan semipadat, gel tersusun dari partikel anorganik kecil atau molekul organik besar yang tersuspensi dalam cairan. Keunggulannya mencakup pelepasan zat aktif yang efisien, kemudahan dibersihkan dengan air, serta daya sebar yang baik di permukaan kulit. Dalam formulasi gel, dibutuhkan basis yang mampu memastikan kestabilan dan kompatibilitas tinggi, minim toksisitas, serta dapat memperpanjang waktu kontak dengan kulit (Astuti dkk. 2018).

2.6.2 Bahan Pembentuk Gel

Dalam formulasi sediaan gel, diperlukan senyawa pembentuk yang disebut *gelling agent*, yaitu polimer bermassa molekul tinggi yang tersusun atas unit-unit molekul yang saling terhubung membentuk struktur kental. Polimer ini membentuk ikatan silang yang menciptakan jaringan tiga dimensi, sehingga mampu menjebak pelarut di dalamnya. Komponen ini sangat menentukan sifat fisik gel, termasuk homogenitas, viskositas, daya lekat, pH, serta karakteristik organoleptik (Afianti & Murrukmihadi, 2015). Pemilihan *gelling agent* menjadi aspek penting karena secara langsung memengaruhi performa gel topikal. Bahan dasar gel yang baik

bersifat tidak reaktif, ekonomis, dan dapat berasal dari sumber alami maupun sintetis. Di antara yang sering digunakan adalah Carbopol dan Na-CMC. Na-CMC menghasilkan gel berpenampilan keruh akibat terbentuknya larutan koloid, sementara Carbopol, sebagai polimer sintetis, mampu membentuk gel bening dengan konsentrasi rendah. Carbopol bersifat hidrofilik dan dapat menghasilkan kekentalan memadai pada rentang pH 6–11 (Rowe dkk. 2009), dengan konsentrasi efektif antara 0,5–2% . Dalam praktik, Carbopol 1% digunakan dalam formulasi gel herbal antiinflamasi yang menunjukkan hasil viskositas, pH, dan homogenitas yang sesuai (Misal dkk. 2012). Selain itu, bahan pelengkap seperti propilen glikol (humektan), metil dan propil paraben (pengawet), serta aquadest (pelarut) juga umum digunakan (Abdullah dkk. 2024).

2.6.3 Fungsi Sediaan Gel

Sediaan dalam bentuk gel banyak dipilih karena memiliki banyak keunggulan, karena dapat menghasilkan penyebaran pada kulit yang baik, pelepasan obat baik, memiliki tampilan sediaan jernih dan elegan, bila diaplikasikan akan meninggalkan film tembus pandang, mudah dicuci dan stabil pada penyimpanan. Bentuk sediaan ini juga membantu menjaga kelembapan area aplikasi, mempertahankan stabilitas obat, serta meningkatkan kenyamanan dan kepatuhan pasien karena teksturnya yang lembut dan mudah diaplikasikan (Yulia dkk. 2021).

2.7 Metode Perlukaan pada Tikus Wistar

2.7.1 Trauma Mekanis atau Fisik

Perlukaan mukosa mulut pada tikus Wistar dibuat menggunakan metode trauma mekanik yang banyak dipakai dalam penelitian hewan, di mana setelah

hewan dianestesi, mukosa bukal kiri diekspos dan dilakukan abrasi dengan *blade* steril nomor 15 untuk merusak epitel superfisial sehingga terbentuk ulkus yang reproducible (Cavalcante dkk., 2011) Teknik ini menghasilkan ulkus traumatik yang reproducible dan memberikan respons inflamasi serta pola penyembuhan yang dapat dimonitor secara klinis dan histologis selama waktu observasi yang ditetapkan (Curtolo dkk.2011)

2.7.2 Trauma Kimia

Perlukaan mukosa mulut pada tikus Wistar dengan trauma kimia dilakukan dengan cara mengaplikasikan asam asetat (*acetic acid*) pada mukosa bukal setelah hewan coba diberikan anestesi. Asam asetat diaplikasikan menggunakan kertas saring kecil yang telah dibasahi larutan asam asetat dan ditempelkan pada mukosa selama waktu singkat hingga menyebabkan kerusakan epitel superfisial dan terbentuk ulkus yang jelas batasnya (Vuletić dkk., 2022). Model trauma kimia ini banyak digunakan karena mampu menghasilkan lesi yang konsisten dan stabil sehingga sesuai untuk pengamatan proses inflamasi dan penyembuhan luka mukosa secara histologis (Hitomi dkk., 2023).

2.7.3 Trauma Termal

Perlukaan mukosa mulut pada tikus Wistar dengan trauma termal dilakukan dengan memberikan paparan panas terkontrol pada mukosa oral setelah hewan coba dianestesi. Luka dibuat dengan cara menempelkan alat logam yang telah dipanaskan pada permukaan mukosa selama waktu singkat sehingga menyebabkan kerusakan jaringan superfisial dan terbentuk luka bakar mukosa yang seragam (Kim dkk., 2024). Model trauma termal ini digunakan karena mampu menghasilkan respons inflamasi dan proses penyembuhan jaringan yang konsisten, sehingga

sesuai untuk mengevaluasi mekanisme penyembuhan luka mukosa mulut secara histologis (Yin dkk., 2022).

2.7.4 Trauma Iatrogenik

Perlukaan mukosa mulut pada tikus Wistar dengan trauma iatrogenik dilakukan dengan mensimulasikan cedera yang dapat terjadi akibat tindakan medis atau dental, seperti iritasi atau luka dari instrumen klinis. Setelah hewan coba diberikan anestesi, mukosa bukal diekspos dan dilakukan skarifikasi ringan menggunakan jarum atau instrumen steril hingga terjadi kerusakan epitel superfisial yang menyerupai cedera iatrogenik pada mukosa oral (Ito dkk., 2017). Model ini digunakan karena mampu menimbulkan respons inflamasi dan penyembuhan jaringan yang konsisten, sehingga sesuai untuk mengevaluasi proses penyembuhan luka mukosa akibat trauma yang tidak disengaja selama prosedur klinis (Campos dkk., 2021).

