

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kesehatan gigi dan mulut merupakan pintu gerbang masuknya kuman dan bakteri yang dapat mengganggu kesehatan organ tubuh lainnya. Data Risesdas tahun 2007, kesehatan gigi dan mulut di Indonesia masih memerlukan perhatian serius dari tenaga kesehatan baik dokter maupun perawat gigi, hal ini terlihat dari tingginya prevalensi penyakit gigi dan mulut yang dialami di derita 90% penduduk Indonesia (Risesdas 2007). Salah satu tindakan perawatan yang dapat dilakukan untuk mengatasi penyakit gigi dan mulut adalah dengan pencabutan gigi. Terdapat berbagai indikasi atau alasan dilakukan tindakan pencabutan gigi di antaranya yaitu karies gigi, penyakit mulut dan sialadar, penyakit periodontal yang parah, perawatan ortodontik, maloklusi gigi, gigi impaksi, gigi supernumerary, gigi yang patah atau fraktur, terapi pre-radiasi, adanya kelainan patologi, gigi yang terlibat pada fraktur rahang, dan lain sebagainya. Beberapa penelitian di berbagai negara, karies gigi dan penyakit periodontal merupakan dua alasan utama dilakukan tindakan pencabutan gigi (Dewi, Syamsudin & Hadikrishna 2022). Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar pada tahun 2018, pencabutan gigi merupakan salah satu tindakan perawatan gigi yang paling banyak diterima oleh masyarakat di Indonesia (Risesdas 2018).

Pencabutan gigi atau dalam istilah kedokteran gigi dikenal sebagai ekstraksi gigi merupakan tindakan yang paling sering dilakukan oleh dokter gigi di klinik (Wiantari, Anggaraeni & Handoko 2018). Pencabutan gigi adalah suatu proses

pengeluaran gigi dari alveolus, dimana pada gigi tersebut sudah tidak dapat dilakukan perawatan lagi (Lande, Kepel & Siagian 2015). Pencabutan gigi merupakan tindakan yang sering dilakukan dalam bidang kedokteran gigi dan dapat menimbulkan luka pada tulang alveolar dan mukosa rongga mulut. Pada kondisi normal luka mudah sembuh, tetapi apabila mengalami berbagai komplikasi seperti infeksi dan suplai darah kurang maka proses penyembuhan akan terhambat (Rosanto, Handajani & Susilowati 2012).

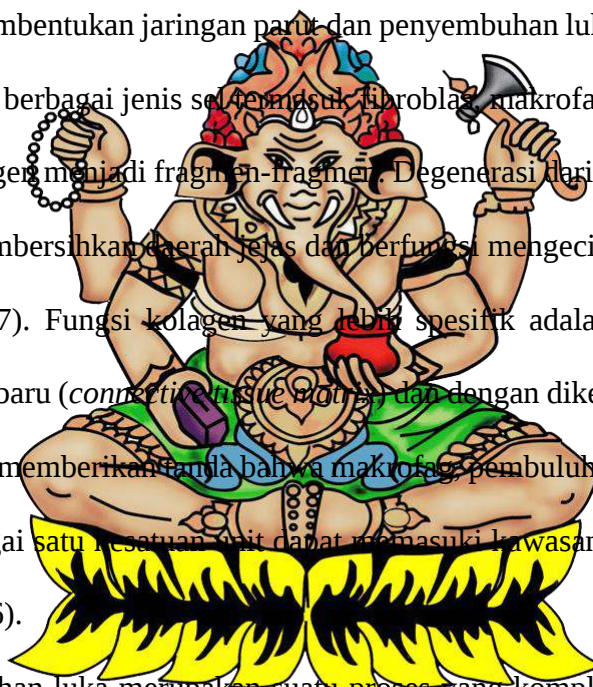
Luka merupakan kegagalan komponen jaringan untuk menyatu, yang secara spesifik terdapat sisa-sisa jaringan yang rusak atau hilang. Pasca pencabutan gigi akan dihasilkan suatu permukaan atau lubang yang disebut soket (Oroh, Pangemanan & Mintjelungan 2015). Luka soket yang terbuka akan mengganggu kenyamanan pasien karena menimbulkan rasa nyeri dan mengganggu pengunyahan. Pada saat terjadi luka, secara fisiologis akan diikuti dengan adanya suatu proses penyembuhan luka. Jaringan yang rusak akibat terjadinya luka akan direspon oleh tubuh melalui respon vaskuler dan seluler, sehingga terjadi proses penyembuhan luka. Proses penyembuhan dengan pembentukan jaringan baru menjadi jaringan penyembuhan yang kuat dan bermutu (Dewi 2020).



Tujuan dari penyembuhan luka adalah untuk mempertautkan kembali kedua sisi dari luka tersebut dan pengembalian fungsi jaringan seperti semula (Dewi 2018). Proses penyembuhan luka dapat dibagi menjadi tiga fase pokok yaitu, hemostasis dan inflamasi, proliferasi, maturasi dan remodelling. Fase-fase ini terjadi saling bertindihan (*overlapping*), dan berlangsung sejak terjadinya luka, sampai tercapainya resolusi luka (Novyana & Susianti 2016). Sel utama yang

terlibat dalam proses penyembuhan luka adalah fibroblas. Saat jaringan mengalami inflamasi, maka fibroblas akan segera bermigrasi ke area luka, berproliferasi dan memproduksi matriks kolagen untuk memperbaiki jaringan yang rusak (Rusdy dkk. 2021).

Kolagen merupakan komponen jaringan ikat yang utama dan dapat ditemukan pada berbagai jenis jaringan serta bagian tubuh yang harus diikat menjadi satu (Pakaya 2014). Kolagen merupakan bagian utama jaringan ikat yang diperlukan pada proses pembentukan jaringan parut dan penyembuhan luka. Kolagenase yang terdapat dalam berbagai jenis sel termasuk fibroblas, makrofag dan neutrofil akan memecah kolagen menjadi fragmen-fragmen. Degenerasi dari kolagen-kolagen ini membantu membersihkan daerah jejas dan berfungsi mengecilkan luka (Afiyah & Medawati 2017). Fungsi kolagen yang lebih spesifik adalah membentuk cikal bakal jaringan baru (*connective tissue matrix*) dan dengan dikeluarkannya subtrat oleh fibroblas, memberikan tanda bahwa makrofag, pembuluh darah baru dan juga fibroblas sebagai satu kesatuan unit dapat memasuki kawasan luka (Sumbayak & Mexcorry 2016).



Penyembuhan luka merupakan suatu proses yang kompleks karena berbagai kegiatan bio-seluler, dan bio-kimia terjadi berkesinambungan. Setiap kejadian luka, mekanisme tubuh akan mengupayakan mengembalikan komponen-komponen jaringan yang rusak tersebut dengan membentuk struktur baru dan fungsional sama dengan keadaan sebelumnya (Rusdy dkk. 2021). Penyembuhan luka dapat dibantu dengan pengobatan secara modern maupun tradisional (Wakkary dkk. 2017). Tingginya harga obat kimia dan efek samping yang dimiliki membuat penggunaan obat herbal dan tradisional menjadi alasan utama

masyarakat. Penggunaan obat tradisional yang dilakukan masyarakat yaitu dengan memanfaatkan sumber daya alam, utamanya tumbuhan yang ada di lingkungan sekitar (Destryana & Ismawati 2019). Pengobatan tradisional ini terus dikembangkan dan dipelihara sebagai warisan budaya bangsa yang terus ditingkatkan melalui pencarian, penelitian, pengujian dan pengembangan serta penemuan obat-obatan dengan pendekatan ilmu pengetahuan dan teknologi. Salah satu bentuk aplikasi pengobatan dengan tanaman obat adalah pengobatan pada luka yang sering dilakukan oleh masyarakat (Rusdy dkk. 2021). Dari sekian banyak tumbuhan obat di Indonesia yang potensial untuk digunakan sebagai obat, salah satu di antaranya adalah bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.) (Rahman, Astuti & Dhiani 2013).

Bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.) merupakan salah satu tanaman di Indonesia yang dapat dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional. Bangle merupakan salah satu jenis tanaman dari famili *Zingiberaceae* (Wahyuni dkk. 2020). Bangle mudah ditemukan dan dibudidayakan sehingga cukup potensial untuk dieksplorasi untuk pengobatan. Bangle mengandung saponin, flavonoid, minyak atsiri, tanin, triterpenoid, vitamin C, vitamin E, karoten, dan senyawa polifenol (Chanwitheesuk dkk. 2005; Iswantini dkk. 2011), serta memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, sebagai obat (untuk sakit perut, pencahar, obat luka) (Rahardjo dkk. 2004). Berdasarkan penelitian terdahulu, pemberian minyak atsiri rimpang bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.) secara topikal mampu memberikan penghambatan inflamasi yang lebih tinggi dari pada triamcinolone pada waktu 30 dan 60 menit (Thaweboon 2018).

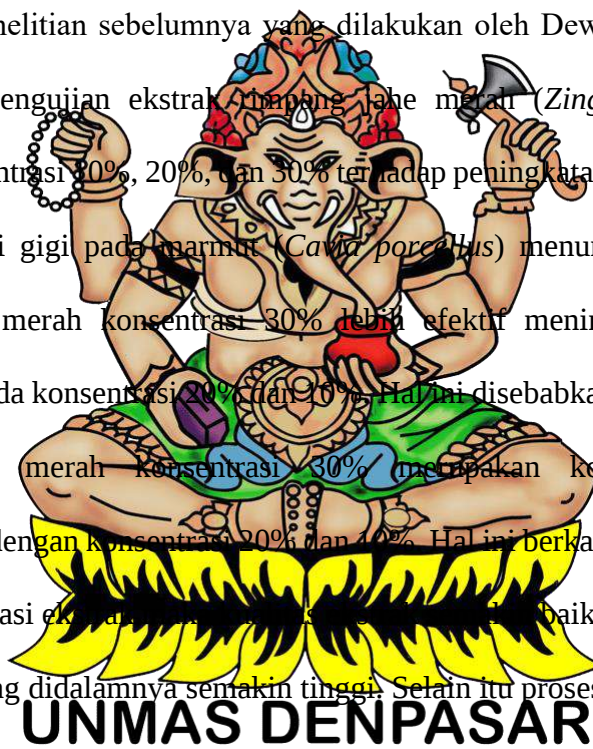


UNMAS DENPASAR

Untuk membantu proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi marmut, ekstrak Rimpang Bangle dibuat dalam bentuk salep. Salep memiliki keuntungan yaitu tidak mengiritasi, memiliki daya lekat dan distribusi yang baik pada kulit dan tidak menghambat pertukaran gas dan produksi keringat, sehingga efektivitasnya lebih lama (Lestari, Yunianto & Winarso 2017). Dengan menggunakan salep ekstrak Rimpang Bangle diharapkan dapat mempercepat proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi pada marmut.

Dalam Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Dewi & Ma'ruf (2021), yaitu dalam pengujian ekstrak Rimpang Jahe merah (*Zingiber officinale var rubrum*) konsentrasi 30%, 20%, dan 30% terhadap peningkatan kepadatan kolagen pasca ekstraksi gigi pada marmut (*Cavia porcellus*) menunjukkan gel ekstrak rimpang jahe merah konsentrasi 30% lebih efektif meningkatkan kepadatan kolagen daripada konsentrasi 20% dan 30%. Hal ini disebabkan karena gel ekstrak rimpang jahe merah konsentrasi 30% merupakan konsentrasi tertinggi dibandingkan dengan konsentrasi 20% dan 30%. Hal ini berkaitan dengan semakin tinggi konsentrasi ekstrak rimpang jahe merah maka semakin baik serta kadar zat aktif yang terkandung didalamnya semakin tinggi. Selain itu proses penyembuhan luka dapat dipercepat karena adanya kandungan minyak atsiri dan oleoresin. Hal ini disebabkan karena kedua zat aktif tersebut memiliki sifat antibakteri yang dapat mengurangi resiko infeksi pada proses penyembuhan luka.

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Citradewi, Sumarya & Juliasih (2019), yaitu menguji Daya Hambat Ekstrak Rimpang Bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus aureus* menunjukkan ekstrak rimpang bangle pada konsentrasi 25%, 50%, 75%, dan 100%



memiliki daya hambat yang kuat terhadap pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus*. Semakin tinggi konsentrasi ekstrak rimpang bangle maka semakin tinggi daya hambatnya terhadap pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus*.

Penelitian sebelumnya juga yang dilakukan oleh Dewi & Setiawan (2022), yaitu dalam pengujian Daya Hambat Ekstrak Rimpang Bangle Terhadap Pertumbuhan *Staphylococcus aureus* Sebagai Perawatan Herbal Abses Oral menunjukkan ekstrak rimpang bangle dengan konsentrasi 32% dapat menghambat pertumbuhan *Staphylococcus aureus* dibandingkan dengan konsentrasi 8% dan 16% in vitro. Ekstrak rimpang bangle dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus*, atau bakteriostatik. Konsentrasi mempengaruhi difusi zat yang bermanfaat. Semakin tinggi konsentrasi, semakin cepat difusi. Hasilnya juga menunjukkan penghambatan yang lebih kuat terhadap antibakteri dan lebih luasnya zona diameter hambatannya. Ekstrak rimpang bangle dapat menghambat *Staphylococcus aureus* karena mengandung beberapa bahan, seperti saponin, flavonoid, minyak atsiri, alkaloid, tanin, dan glikosida. Zat aditif ini memiliki mekanisme aksi terhadap *Staphylococcus aureus*. Hal ini mendorong peneliti untuk meneliti secara *in vivo* bagaimana efektifitas salep ekstrak rimpang bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.) terhadap kepadatan kolagen pada proses penyembuhan luka pencabutan gigi pada marmut (*Cavia Cobaya*).



1.2 Rumusan Masalah

Dari uraian latar belakang diatas maka timbul suatu permasalahan yaitu apakah salep ekstrak rimpang bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.) efektif terhadap kepadatan kolagen pada proses penyembuhan luka pencabutan gigi marmut (*Cavia Cobaya*).

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui efektifitas salep ekstrak rimpang bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.) terhadap kepadatan kolagen pada proses penyembuhan luka pencabutan gigi marmut (*Cavia Cobaya*).

1.3.2 Tujuan Khusus

Mengetahui efektivitas masing-masing kelompok salep ekstrak rimpang bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.) konsentrasi 80%, 85%, dan 90% terhadap kepadatan kolagen pada proses penyembuhan luka pencabutan gigi marmut (*Cavia Cobaya*).

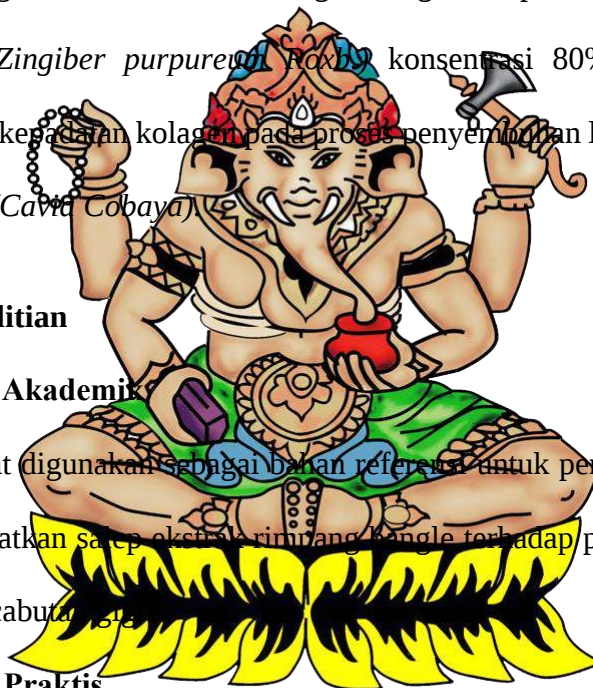
1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

Dapat digunakan sebagai bahan referensi untuk penelitian sejenis yang memanfaatkan salep ekstrak rimpang bangle terhadap proses penyembuhan luka pencabutan gigi.

1.4.2 Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini dapat dijadikan sumber pendukung informasi kepada mahasiswa dan masyarakat dalam pengolahan ekstrak rimpang bangle untuk dijadikan sediaan salep yang berfungsi untuk penyembuhan luka.



UNMAS DENPASAR

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Pencabutan Gigi

2.1.1 Definisi Pencabutan gigi

Pencabutan gigi atau ekstraksi gigi adalah tindakan perawatan yang cukup sering dilakukan oleh seorang dokter gigi. Tindakan Ekstraksi merupakan pengambilan gigi beserta akar gigi dari soketnya melibatkan jaringan tulang dan jaringan lunak dalam rongga mulut (Shabrina & Hartomo 2021). Menurut Sitanaya (2016) ekstraksi gigi dapat dibagi menjadi :

a. Ekstraksi simple

Ekstraksi simple adalah ekstraksi yang dilakukan pada gigi yang terlihat dalam rongga mulut, menggunakan anestesi lokal dan menggunakan alat-alat untuk elevasi bagian gigi yang terlihat.

b. Ekstraksi bedah

Ekstraksi bedah dilakukan pada gigi yang tidak dapat dijangkau dengan mudah karena berada dibawah garis ginggiva atau karena belum erupsi secara keseluruhan. Dalam ekstraksi bedah, dilakukan sayatan pada gusi untuk menjangkau gigi. Dalam beberapa kasus, gigi tersebut harus dipecah menjadi beberapa bagian sebelum dicabut (Sitanaya 2016).

Pencabutan gigi yang ideal adalah pencabutan sebuah gigi atau akar gigi yang utuh tanpa menimbulkan rasa sakit, dengan trauma yang sekecil mungkin pada jaringan penyangga sehingga luka bekas pencabutan akan

sembuh secara normal dan tidak menimbulkan komplikasi (Sitanaya 2016).

Menurut Sitanaya (2016) klasifikasi pencabutan gigi meliputi :

a. Pencabutan Intra Alveolar

Pencabutan intra alveolar adalah pencabutan gigi atau akar gigi dengan menggunakan tang atau bein atau dengan kedua alat tersebut. Metode ini sering juga disebut forceps extraction dan merupakan metode yang biasa dilakukan pada sebagian besar kasus pencabutan gigi. Dalam metode ini, blade atau instrument yaitu tang atau bein ditekan masuk kedalam ligamentum periodontal diantara akar gigi dengan dinding tulang alveolar. Bila akar telah terpegang kuat oleh tang, dilakukan gerakan kearah bukolingual atau bukepalatal dengan maksud menggerakkan gigi dari socketnya. Gerakan rotasi kemudian dilakukan setelah dirasakan gigi agak goyang. Tekanan dan gerakan yang dilakukan haruslah merata dan terkontrol sehingga fraktur gigi dapat dihindari.

b. Pencabutan Trans Alveolar

Pada beberapa kasus, pencabutan dengan metode intra alveolar sering kali mengalami kegagalan sehingga perlu dilakukan pencabutan dengan metode trans alveolar. Metode pencabutan ini dilakukan dengan terlebih dahulu mengambil sebagian tulang penyangga gigi (Sitanaya 2016).



2.2 Luka

2.2.1 Definisi Luka

Luka merupakan suatu bentuk hilang atau rusaknya sebagian jaringan kulit pada tubuh yang dapat disebabkan oleh kontak dengan sumber panas (seperti bahan kimia, air panas, api, radiasi, dan listrik), trauma benda tajam atau tumpul, ledakan, atau gigitan hewan (Kurniawaty & Putranta 2019). Luka atau trauma pada jaringan keras, jaringan pulpa dan lesi periodontal rongga mulut sangat umum dalam praktik kedokteran gigi (Raju dkk. 2022).

2.2.2 Klasifikasi Luka

Menurut Mayunani (2015) berdasarkan kedalaman dan luasnya luka dapat dibagi menjadi

- Luka Superfisialis (Stadium I) : luka terbatas pada bagian epidermis kulit.
- Luka Partial Thickness (Stadium II) : luka akibat kehilangan jaringan kulit pada lapisan epidermis dan bagian atas dermis.
- Luka Full Thickness (Stadium III) : luka akibat hilangnya jaringan kulit keseluruhan yang dalam yang dapat meluas tetapi tidak mengenai otot.
- Stadium IV : luka mengenai otot, tendon dan tulang dengan adanya kerusakan/destruksi yang luas.

Klasifikasi berdasarkan waktu dan proses penyembuhannya, luka terbagi menjadi luka akut dan kronik (Purnama, Sriwidodo & Ratnawulan 2017) :

- Luka Akut

Luka akut merupakan cedera jaringan yang dapat pulih kembali seperti keadaan normal dengan bekas luka yang minimal dalam rentang



waktu 8-12 minggu. Penyebab utama dari luka akut adalah cedera mekanikal karena factor eksternal, dimana terjadi kontak antara kulit dengan permukaan yang keras atau tajam, luka tembak, dan luka pasca operasi.

b. Luka kronik

Luka kronik merupakan luka dengan proses pemulihan yang lambat, dengan waktu penyembuhan lebih dari 12 minggu dan terkadang dapat menyebabkan kecacatan. Ketika terjadi luka yang bersifat kronik, neutrophil dilepaskan dan secara signifikan meningkatkan ezim kolagenase yang bertanggung jawab terhadap destruksi dari matriks penghubung jaringan.

Klasifikasi berdasarkan jenisnya luka dapat dibagi menjadi luka memar, luka abrasi/lecet, luka sayat, luka robek/laserasi, luka tusuk, luka tembak, luka avulsi, luka hancur dan luka gigitan (Maryunani 2015) :

- Luka memar : luka akibat tekanan oleh suatu tekanan dan dikarakteristikkan dengan perubahan warna dan bengkak.
- Luka abrasi/lecet : luka permukaan (superfisial) dan dapat mengenai sebagian atau seluruh kulit. Luka ini dapat mengakibatkan nyeri karena mengenai ujung saraf terbuka.
- Luka robek/laserasi : luka karena benda tajam mengakibatkan kerusakan jaringan yang berat dan dapat menyebabkan perdarahan yang serius.
- Luka tusuk : luka oleh benda tajam dan runcing sehingga mengakibatkan luka dengan lebar lebih kecil dibandingkan dalamnya. Kondisi luka tusuk



dapat meningkatkan resiko terhadap infeksi bakteri terutama bakteri anaerob.

- e. Luka tembak : luka yang menembus organ tubuh, biasanya pada bagian awal luka masuk memiliki diameter yang kecil tetapi pada bagian ujung biasanya lukanya melebar.
- f. Luka gigitan : luka yang terjadi akibat gigitan binatang dengan ciri-ciri luka kecil tetapi dalam.
- g. Luka avulsi : luka dengan ciri kalit dan jaringan bawah kulit terkelupas, tetapi sebagian masih ada hubungan dengan tubuh.
- h. Luka hancur : luka yang sulit digolongkan pada salah satu jenis luka, banyak jaringan yang hancur dan non vital. Pada kasus ini biasanya dilakukan tindakan amputasi.
- i. Luka Pencabutan Gigi. Alveolar osteitis atau Dry Socket merupakan bentuk luka yang terjadi setelah pencabutan gigi dengan adanya peradangan yang melibatkan seluruh atau sebagian tulang yang membatasi socket. Rasa nyeri akan berkembang pada hari ketiga atau keempat setelah pencabutan gigi. Pada alveolar osteitis yang kronis setelah pencabutan, rasa nyeri akan terasa dimulai dari 24-72 jam disertai dengan halitosis (Enggardini, Revianti & Prameswari 2016).

Berdasarkan ada tidaknya hubungan dengan dunia luar/integritas luka dibedakan menjadi luka tertutup dan luka terbuka (Maryunani 2015) :



a. Luka Tertutup

Luka tertutup Luka ditandai dengan tidak adanya robekan pada kulit dan tidak melampaui tebal kulit.

b. Luka Terbuka

Luka terbuka Luka ditandai dengan adanya robekan pada kulit atau membran mukosa dan melampaui tebal kulit.

2.2.3 Proses Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka merupakan suatu proses yang kompleks karena adanya kegiatan biokimia dan biokimia yang terjadi secara berkesinambungan. Pada proses penyembuhan luka, tubuh memiliki mekanisme untuk mengembalikan komponen-komponen jaringan yang rusak dengan membentuk struktur baru dan fungsional (Purnama dkk. 2017).

Saat terjadinya proses penyembuhan luka, infeksi dan kerusakan jaringan mekanis menginduksi peradangan sebagai respons terhadap molekul pola molekuler terkait kerusakan (DAMP) dan pola molekuler terkait patogen (PAMP). Pemacu molekuler ini menginduksi inflamasi kompleks respon yang ditandai dengan ingus, proliferasi dan aktivasi berbagai sel hematopoietik dan non-hematopoietik, termasuk neutrofil, makrofag, sel B, dan sel T, serta perbaikan jaringan selanjutnya. Berbagai mediator yang mengatur penyembuhan luka juga cepat menghambat respon inflamasi, sehingga mendorong pemulihan jaringan ke kondisi normal. Namun, jika respon penyembuhan luka tidak dikontrol dengan baik, fungsi jaringan normal dapat terganggu (Miyashita dkk. 2022).



UNMAS DENPASAR

Secara umum proses penyembuhan luka terbagi ke dalam tiga tahap utama yang saling berkaitan yaitu tahap inflamasi, proliferasi, dan maturasi/remodelling. Tahap-tahap penyembuhan bisa dijabarkan sebagai berikut :

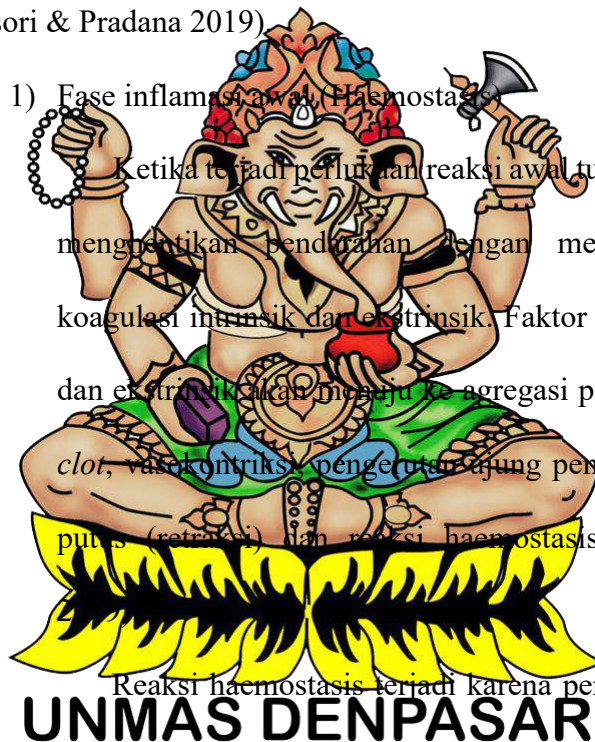
a. Fase Inflamasi

Fase Inflamasi terbagi menjadi dua, yaitu fase inflamasi awal *haemostasis* dan fase inflamasi akhir atau *lag phase*. (Primadina, Basori & Pradana 2019)

1) Fase inflamasi awal (Haemostasis)

Ketika terjadi perlukaan reaksi awal tubuh akan berusaha menghentikan pendarahan dengan mengaktifkan faktor koagulasi intrinsik dan ekstrinsik. Faktor koagulasi intrinsik dan ekstrinsik akan menuju ke agregasi platelet dan formasi *clot*, vasokonstriksi, pengerutan ujung pembuluh darah yang putus (*retraction*) dan reaksi haemostasis (Primadina dkk.

Reaksi haemostasis terjadi karena pengaruh darah yang muncul dari kulit yang terluka akan berhubungan dengan kolagen dan matriks ekstraseluler. Reaksi hemostasis memicu pelepasan trombosit yang akan mengekspresikan glikoprotein pada membran sel sehingga trombosit tersebut sehingga dapat beragregasi menempel satu sama lain dan membentuk massa (*clotting*). Massa trombosit ini akan memenuhi cekungan luka dan membentuk matriks

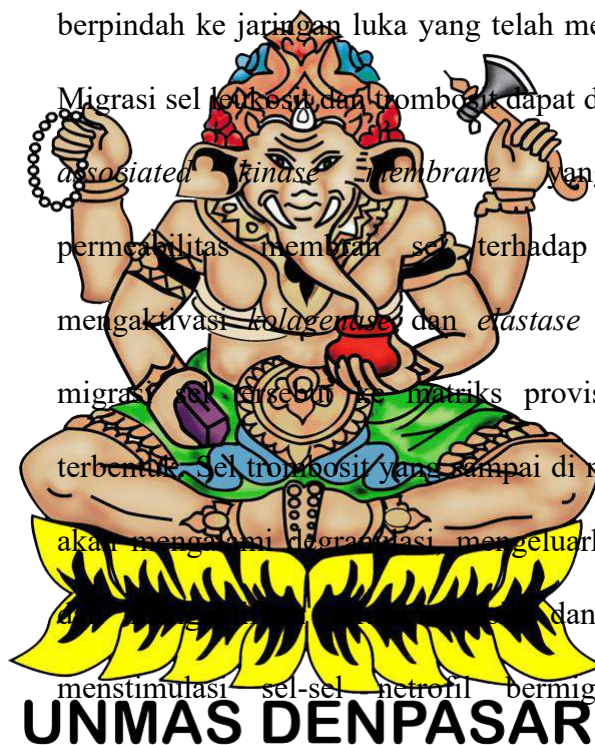


provisional sebagai scaffold untuk migrasi sel-sel radang pada fase inflamasi. (Landén, Li & Ståhle 2016).

Agregasi trombosit akan menyebabkan pembuluh darah mengalami vasokonstriksi selama 5 sampai 10 menit. Sehingga akan terjadi hipoksia, peningkatan glikolisis dan penurunan PH yang akan direspon dengan terjadinya vasodilatasi. Selanjutnya sel leukosit dan trombosit akan berpindah ke jaringan luka yang telah membentuk *scaffold*.

Migrasi sel leukosit dan trombosit dapat dipicu oleh aktivasi *associated kinase membrane* yang meningkatkan permeabilitas membran sel terhadap ion Ca^{2+} dan mengaktifasi *kolagenase* dan *elastase* yang merangsang migrasi sel tersebut ke matriks provisional yang telah terbentuk. Sel trombosit yang sampai di matriks provisional akan mengalami degradasi, mengeluarkan sitokin-sitokin dan ekstrasik yang menstimulasi sel-sel netrofil bermigrasi ke matriks provisional dan memulai fase inflamasi (Landén dkk. 2016).

Sitokin yang di sekresi sel trombosit berfungsi untuk mensekresi faktor-faktor inflamasi dan melepaskan berbagai faktor pertumbuhan yang potensial seperti *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β), *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF), *Interleukin-1* (IL-1), *Insulin-like Growth Factor-1* (IGF-1), *Epidermal Growth Factor* (EGF), dan *Vascular*

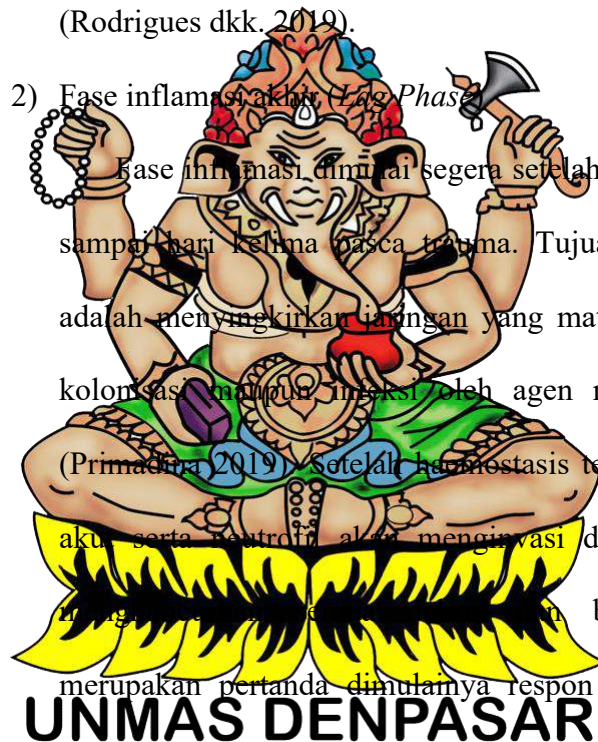


Endothelial Growth Factor (VEGF). Faktor pertumbuhan, dan sitokin yang hadir dan disekresikan oleh allograft, termasuk PDGF, faktor pertumbuhan fibroblast dasar (bFGF), EGF, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, dan tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP) -1, -2, dan -3 sangat dibutuhkan pada penyembuhan luka untuk memicu penyembuhan sel, diferensiasi dan mengawali pemulihan jaringan yang rusak (Rodrigues dkk. 2019).

2) Fase inflamasi akhir (*Lag Phase*)

Fase inflamasi dimulai segera setelah terjadinya trauma sampai hari kelima pasca trauma. Tujuan utama fase ini adalah menyingkirkan jaringan yang mati dan pencegahan kolonisasi maupun infeksi oleh agen mikrobial patogen (Primadina 2019). Setelah hemostasis tercapai, sel radang akan serta neutrofil akan menginvasi daerah radang dan menyingkirkan bakteri. Neutrofil merupakan pertanda dimulainya respon peradangan yang ditandai dengan *cardinal symptoms*, yaitu tumor, calor, rubor, dolor dan *functio laesa* (Landén dkk. 2016).

Netrofil, limfosit dan makrofag adalah sel yang pertama kali mencapai daerah luka. Fungsi utamanya adalah melawan infeksi dan membersihkan debris matriks seluler dan benda-benda asing agen kemotaktik. Limfosit akan melepaskan bermacam-macam faktor untuk menarik sel yang akan



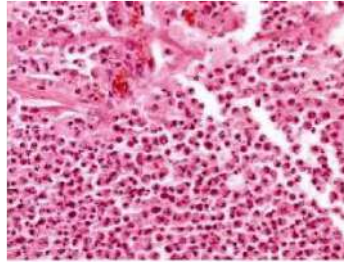
memfagosit debris, bakteri, jaringan yang rusak, serta pelepasan sitokin yang akan memulai proliferasi jaringan (Landén dkk. 2016).

Leukosit yang terdapat pada luka di dua hari pertama adalah netrofil, sel ini membuang jaringan mati dan bakteri dengan fagositosis. Netrofil mensekresi sitokin pro inflamasi seperti $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-6 juga mengeluarkan protease untuk mendegradasi matriks ekstraseluler yang tersisa. Setelah melaksanakan fungsi fagositosis, netrofil akan mati atau defagositosis oleh makrofag (Landén dkk. 2016).

Pada luka hari ke tiga monosit berdiferensiasi menjadi makrofag masuk ke dalam luka melalui mediasi *monocyte chemoattractant protein 1* (MCP-1). Makrofag sebagai sel yang sangat penting dalam penyembuhan luka memiliki fungsi fagositosis bakteri dan jaringan mati akan berubah menjadi M2 yang mensekresi sitokin anti inflamasi seperti IL-4 , IL-10 , IL-13 (Landén dkk. 2016).

UNMAS DENPASAR

Makrofag mensekresi proteinase untuk mendegradasi matriks ekstraseluler (ECM) dan penting untuk membuang material asing, merangsang pergerakan sel, dan mengatur pergantian ECM. Makrofag M2 merupakan penghasil sitokin dan growth factor yang menstimulasi proliferasi fibroblast, produksi kolagen, pembentukan pembuluh darah baru, dan proses penyembuhan lainnya (Primadina dkk. 2019).



Gambar 2.1 Fase inflamasi tampak sebaran sel-sel radang berwarna ungu (Primadina dkk. 2019).

b. Fase proliferasi

Selama fase proliferasi penyembuhan luka, jaringan ikat baru atau jaringan granulasi terbentuk bersamaan dengan proses penyembuhan lainnya, termasuk re-epitelisasi, neovaskularisasi, dan imunomodulasi (Rodrigues dkk. 2019). Tujuan fase proliferasi adalah untuk membentuk keseimbangan antara pembentukan jaringan parut dan regenerasi jaringan. Secara mikroskopis proliferasi ditandai dengan adanya jaringan granulasi yang kaya akan jaringan pembuluh darah baru, fibroblas, makrofag, granulosit, sel endotel dan kolagen yang membentuk matriks ekstraseluler. Neovaskular yang mengisi celah luka dan memberikan *scaffold* adhesi, migrasi, pertumbuhan dan diferensiasi sel (Primadina dkk. 2019). Terdapat tiga proses utama dalam fase proliferasi, antara lain :

1) Neoangiogenesis

Angiogenesis merupakan pertumbuhan pembuluh darah baru yang terjadi secara alami di dalam tubuh, baik dalam kondisi sehat maupun patologi. Pada keadaan terjadi kerusakan jaringan, proses angiogenesis berperan dalam mempertahankan kelangsungan

fungsi berbagai jaringan dan organ yang terkena (Primadina dkk. 2019).

Neovaskularisasi atau pembentukan pembuluh darah baru sangat penting untuk penyembuhan luka yang efisien. Diperlukan untuk pengiriman nutrisi dan pemeliharaan homeostasis oksigen, untuk memungkinkan seluler proliferasi dan regenerasi jaringan terjadi. Angiogenesis melibatkan aktivasi sel endotel mikrovaskular lokal (EC), yang melapisi permukaan bagian dalam pembuluh darah. Di hadapan lingkungan luka hipoksia, EC merespons faktor pertumbuhan yang responsif terhadap hipoksia seperti VEGF dan PDGF. EC yang diaktifkan memecah ECM di jaringan granulasi berkembang biak, bermigrasi, membentuk persimpangan sel-sel baru, dan bercabang untuk membentuk kapiler baru (Rodriguez dkk 2019).



Angiogenesis meliputi urutan peristiwa sebagai berikut:

a) Pergerakan sel-sel endotel asal pada kapiler yang telah ada.

UNMAS DENPASAR

- b) Migrasi sel-sel endotel ke tempat pertumbuhan baru.
- c) Proliferasi dan diferensiasi untuk membentuk kuncup kapiler.
- d) Penyusunan kembali sel-sel endotel untuk membentuk lumen.
- e) Anastomosis kuncup-kuncup yang berdekatan untuk membentuk jalinan pembuluh darah.

- f) Pengaliran darah melalui pembuluh darah baru
(Primadina dkk. 2019).

2) Fibroblas

Fibroblas memiliki peran yang sangat penting dalam fase proliferasi. Saat pembuluh darah baru muncul, fibroblas berproliferasi dan menginvasi gumpalan untuk membentuk jaringan granulasi kontraktile. Di sini, beberapa fibroblas berdiferensiasi menjadi miofibroblas, menyatukan tepi luka.

Fibroblas pemisat menyimpang ECM dan menggeser lingkungan mikro luka dari kondisi inflamasi ke kondisi pertumbuhan. Sel endotel memulai angiogenesis dengan bertunas, di mana sebagai respons terhadap sinyal pro-angiogenik seperti VEGF, faktor pertumbuhan fibroblast (FGF), PDGF-B, TGF- β , dan angiopoietins, mereka berkonting biak dan bermigrasi (Rodrigues dkk. 2019).

Matrix metalloproteinase (MMP-12), fibroblas mencerna matriks fibrin dan menggantikannya dengan glycosaminoglycan (GAG). Dengan berjalannya waktu, matriks

ekstraselular akan digantikan oleh kolagen tipe III yang juga diproduksi oleh fibroblas. Selanjutnya kolagen tipe III akan digantikan oleh kolagen tipe I pada fase maturasi (Primadina dkk. 2019).



UNMAS DENPASAR

3) Re-epitelisasi

Re-epitelisasi dimulai sekitar 16-24 jam setelah cedera selama proliferasi fase, dan berlanjut selama fase kedua dan ketiga dari proses penyembuhan luka. Setelah cedera kulit akut, neutrofil, monosit, dan makrofag direkrut ke lokasi cedera ketika penghalang terganggu. Kemudian, keratinosit menjadi aktif, perubahan fenotipe mereka yang diatur oleh faktor pertumbuhan, kemokin, dan sitokin yang diproduksi oleh keratinosit dan lainnya sel kulit. Fenotip yang teraktivasi ditandai dengan perubahan sitoskeletal jaringan dan reseptor permukaan sel. Keratinosit bergerak ke dalam penyembuhan luka oleh mempolimerisasi serat aktin sitoskeletal dalam pertumbuhan dan membentuk adhesi baru kompleks.

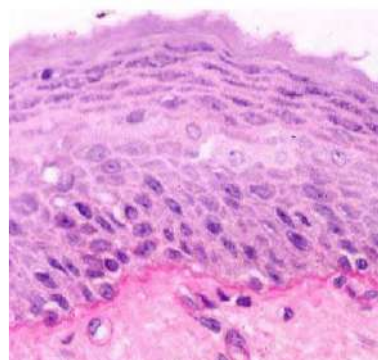
Integrin dan syndecans, reseptor permukaan sel yang tidak memiliki aktivitas enzimatik, mengirimkan sinyal intraseluler dengan berinteraksi dengan jalur sinyal intraseluler dan pensinyalan.

Ini kejadian disertai dengan ekspresi integrin $\alpha\beta5$, $\alpha\beta6$, dan $\alpha5\beta1$; bermacam-macam protease, seperti plasminogen dan matrix metalloproteinases (MMPs); faktor pertumbuhan reseptor; proteoglikan permukaan sel; dan komponen ECM, seperti laminin 332. Jalur pensinyalan intraseluler yang merespons mengaktifkan faktor transkripsi yang mengatur ekspresi gen keratin. Keratinosit yang bermigrasi menunjukkan peningkatan regulasi keratin K6,



K16, dan K17, yang dihipotesiskan dapat meningkatkan viskoelastik sifat sel bermigrasi (Rodrigues dkk. 2019).

Pada tahap akhir re-epitelisasi, kembali ke epitel yang berdiferensiasi. fenotipe terjadi dengan pembentukan kontak antar sel dan sel-substrat yang stabil. Migrasi berhenti, mungkin sebagai akibat dari penghambatan kontak, dan keratinosit pasang kembali ke substrat yang mendasarinya sebelum melanjutkan proses terminal diferensiasi untuk menghasilkan epidermis bertingkat. Perpaduan epitel yang berlawanan adalah diwujudkan dengan degradasi serat aktin di filopodia yang digantikan oleh antar sel kontak kepatuhan untuk akhirnya menutup luka seperti ritsleting. Ketika epitel menutupi dasar luka, protein DEJ muncul kembali untuk dipasang secara berurutan margin ke pusat luka. Keratinosit basal kemudian mengadopsi kembali stasioner fenotip dengan polaritas apikal, berlabuh kuat ke DEJ melalui integrasi dengan permukaan basal (Rodrigues dkk. 2019).



Gambar 2.2 Fase proliferasi jaringan granulasi mengisi kavitas luka dan keratinosit bermigrasi untuk menutup luka (Primadina dkk. 2019).

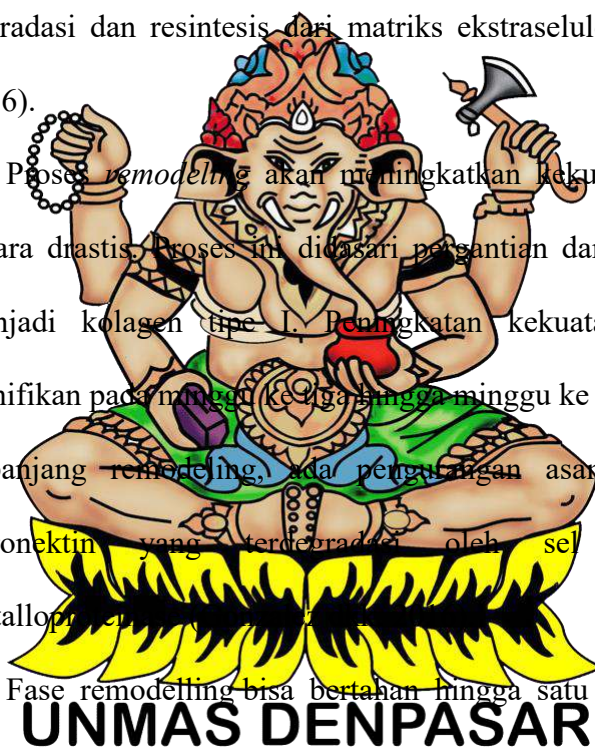
c. Fase Maturasi (*Remodeling*)

Fase maturasi atau *remodeling* adalah fase terakhir dalam penyembuhan luka. Fase *remodelling* ditandai dengan keseimbangan antara proses degradasi dan pembentukan kolagen. Fase *remodelling* dimulai dari dua sampai tiga minggu setelah timbulnya lesi dan dapat bertahan satu tahun atau lebih. Tujuan dari fase *remodeling* adalah untuk mencapai kekuatan tarik maksimum melalui reorganisasi, degradasi dan resintesis dari matriks ekstraseluler (Gonzalez dkk. 2016).

Proses *remodeling* akan meningkatkan kekuatan tahanan luka secara drastis. Proses ini didasari pengantian dari kolagen tipe III menjadi kolagen tipe I. Peningkatan kekuatan terjadi secara signifikan pada minggu ketiga hingga minggu enam setelah luka. Sepanjang *remodeling*, ada peningkatan asam hialuronic dan fibronectin yang terdegradasi oleh sel dan plasmatic metalloproteinase.

Fase *remodelling* bisa bertahan hingga satu tahun, tergantung dari tingkat keparahan luka. Luka juga mengalami kontraksi fisik melalui proses penyembuhan luka yang lengkap, yang dianggap diatur oleh fibroblas kontraktile (*myofibroblas*) yang muncul pada luka (Marconi dkk. 2021).

Pada fase *remodelling*, *fibroblast* yang berubah menjadi *Myofibroblast* memiliki peranan penting. Fibroblas adalah populasi sel yang terkena dampak utama, di mana kekuatan mekanis mengatur



beberapa gen profibrotik yang mengkode protein seperti TGF- β 1/2, α -SMA dan kolagen I melalui mekanoreseptor yang berbeda (integrin, reseptor faktor pertumbuhan, reseptor berpasangan protein G, dan saluran ion). Setelah itu Netralisasi TGF- β 1/2 atau penambahan eksogen TGF- β 3 mengurangi deposisi dan jaringan parut ECM. Myofibroblas yang terdiferensiasi/aktif menempel pada ECM melalui reseptor permukaan sel yang mentransmisikan kekuatan kontraktil yang menyebabkan kontraktur bekas luka. (Čoma dkk. 2021).

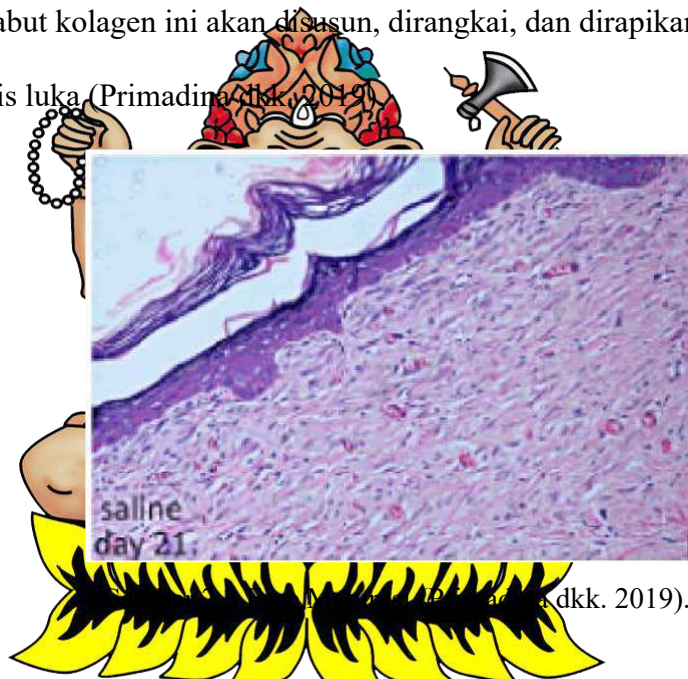
Protein matriks ekstraseluler sangat penting dalam fase ini karena menyediakan substrat untuk migrasi sel dan struktur yang mengembalikan fungsi dan integritas jaringan. Pembentukan pembuluh darah baru, memungkinkan kembali perfusi jaringan, memungkinkan suplai oksigen dan nutrisi lainnya. Akhirnya, setelah penutupan luka tercapai, remodeling bekas luka yang dihasilkan berlangsung selama beberapa minggu atau bulan, dengan pengurangan baik isi sel dan aliran darah, degradasi matriks ekstraseluler, dan kontraksi lebih lanjut dan kekuatan tarik (Barchitta dkk. 2019).

Terdapat tiga prasyarat kondisi lokal agar proses penyembuhan luka dapat berlangsung dengan normal, yaitu:

- 1) Semua jaringan di area luka dan sekitarnya harus vital.
- 2) Tidak terdapat benda asing.

- 3) Tidak disertai kontaminasi ekksesif atau infeksi (Primadina dkk. 2019).

Saat kadar produksi dan degradasi kolagen mencapai keseimbangan, maka mulailah fase maturasi dari penyembuhan jaringan luka. Selama proses maturasi, kolagen tipe III yang banyak berperan saat fase proliferasi akan menurun kadarnya secara bertahap, digantikan dengan kolagen tipe I yang lebih kuat. Serabut-serabut kolagen ini akan disusun, dirangkai, dan dirapikan sepanjang garis luka (Primadina dkk. 2019).



2.2.4 Penyembuhan Luka pada Soket Pasca Pencabutan Gigi

Menurut Saghiri, Asatourian & Sheibani (2018) Proses penyembuhan soket alveolar setelah pencabutan gigi dibagi menjadi tiga tahap yang tumpang tindih, yaitu tahap inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Inflamasi

Selama tahap inflamasi, pertama, bekuan darah terbentuk dari perdarahan yang terjadi akibat pencabutan gigi. Dalam dua hingga tiga hari, banyak sel inflamasi bermigrasi ke soket untuk membersihkan area tersebut. Jaringan

granulasi kemudian dibentuk oleh angiogenesis yang tumbuh dan migrasi fibroblas yang belum matang.

a. Proliferatif

Pada tahap proliferasi, jaringan granulasi menjadi kaya akan serat dan sel kolagen, yang menyediakan matriks jaringan ikat untuk pembentukan jaringan yang cepat. Pada tahap ini, beberapa pembuluh dan sel osteogenik hadir dan pembentukan anyaman tulang dimulai. Tulang anyaman adalah jenis tulang sementara tanpa potensi menahan beban yang dapat muncul hingga dua minggu setelah pembedahan. Selain itu, pada tahap proliferasi, migrasi sel epitel oral dimulai dari marginal gingiva untuk membentuk penutup epitel.

b. Remodelling

Selama tahap remodelling, arsitektur dan bentuk anyaman tulang berubah dan diganti dengan tulang pipih dan sumsum tulang, sebuah proses yang mungkin memakan waktu beberapa bulan hingga bertahun-tahun. Faktor-faktor yang mempengaruhi penyembuhan yang paling penting dan krusial meliputi angiogenesis, imunitas, perekrutan sel punca yang bersirkulasi, dan jaminan perlindungan luka dengan penutupan epitel.



2.2.5 Faktor yang mempengaruhi penyembuhan luka

Menurut Martínez dkk. (2021) proses penyembuhan luka dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor yang dapat menghambat ataupun mempercepat proses penyembuhan luka. Malnutrisi dapat mencegah atau menunda proses penyembuhan sedangkan suplemen nutrisi (dengan arginin,

glutamin dan β -hidroksi- metilbutirat, vitamin D, C dan E, magnesium, zinc, probiotik, dan dengan asam lemak omega-3) menunjukkan peningkatan dalam penyembuhan luka. Selain itu, infeksi, kedalaman, ukuran, dan durasi luka juga berdampak negatif pada penyembuhan.

a. Diabetes

Salah satu komplikasi diabetes adalah perkembangan ulkus kaki, terkait dengan neuropati dan berbagai derajat penyakit pembuluh darah perifer.

b. Kegemukan

Pasien obesitas berisiko lebih besar mengalami dehisensi luka dan infeksi, karena hipoperfusi dan iskemia pada jaringan adiposa subkutan, yang mempengaruhi proses penyembuhan.

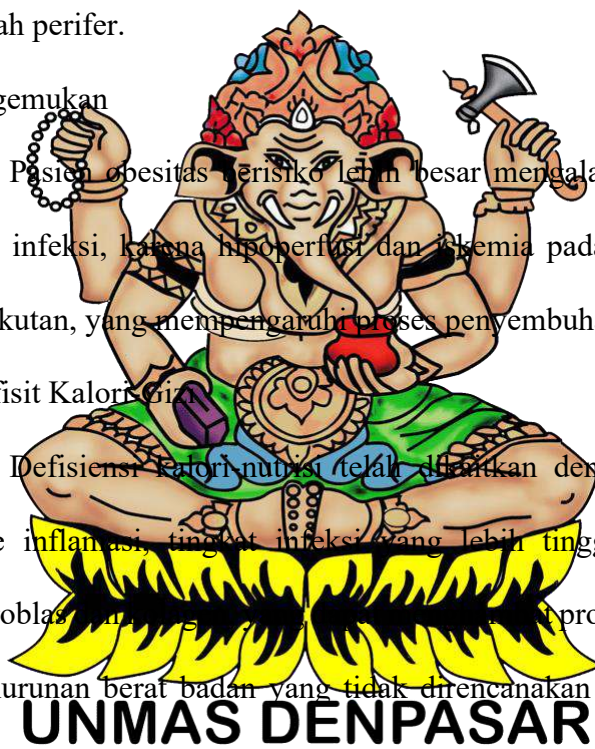
c. Defisit Kalori Gizi

Defisiensi kalori nutrisi telah dikaitkan dengan perpanjangan fase inflamasi, tingkat infeksi yang lebih tinggi dan penurunan fibroblas yang mempengaruhi proses penyembuhan.

Penurunan berat badan yang tidak direncanakan merupakan faktor risiko yang terkait dengan malnutrisi dan perkembangan ulkus tekan (UPP).

d. Usia

Asupan dan/atau penyerapan protein dan nutrisi tubuh menurun seiring bertambahnya usia, yang dapat mengurangi respon imun dan mempengaruhi penyembuhan luka.



e. Penggunaan Obat

Glukokortikoid menghambat sintesis dan remodeling kolagen, mampu menunda penyembuhan dan menurunkan kekuatan tarik luka, selain mempengaruhi proliferasi kapiler

f. Protein

Protein terlibat dalam proliferasi fibroblas, sintesis kolagen, angiogenesis dan pembentukan neutrofil dan makrofag, yang diperlukan dalam respon imun. Respon imun yang tidak mencukupi akan menunda penyembuhan luka. Defisiensi protein berkontribusi pada tingkat penyembuhan yang buruk dan dehiscensi luka. Karena kehilangan protein pada eksudat luka, perlu untuk meningkatkan kebutuhannya untuk mempertahankan keseimbangan nitrogen yang positif dan mencegah komplikasi penyembuhan. Suplementasi protein, arginin dan mikronutrien vitamin C dan A, dan zinc) mempercepat penyembuhan luka pada pasien yang tidak kekurangan protein. Variasi sesuai dengan stadium ulkus; pada tahap I dan II, 1-1,4 g/kg dan pada tahap III dan IV, 1,5-2,0 g/kg, persyaratan maksimum adalah 2,2 g/kg.

g. Arginin, Glutamin dan Methionin

Arginin terlibat dalam sintesis prolin (prekursor kolagen) dan oksida nitrat, yang penting untuk penyembuhan. Glutamin dan metionin terlibat dalam proliferasi sel dan merangsang sintesis kolagen. Arginin, glutamin, dan metionin telah digunakan, selain protein, sebagai nutrisi farmakologis untuk penyembuhan luka.

h. Asam Lemak Omega-3

Asam lemak omega-3 mempengaruhi respon imun dan dapat mencegah memburuknya luka tekan. pada pasien yang menerima suplemen mikronutrien yang diperkaya dengan asam lemak omega-3 menemukan lebih sedikit perkembangan luka yang ada dan penurunan protein C-reaktif (CRP) walaupun tidak ada perbedaan yang diamati dalam penyembuhan dibandingkan dengan kelompok kontrol.

i. Mikronutrien

Selama proses penyembuhan, sejumlah besar radikal bebas terbentuk; mikronutrien antioksidan dapat menonaktifkannya, mempercepat penyembuhan.

j. Vitamin C

Antioksidan kuat yang mempromosikan aktivitas neutrofil, meningkatkan proliferasi dan migrasi fibroblas, dan terlibat dalam angiogenesis. Kekurangan vitamin C dapat menyebabkan luka yang buruk menjadi indikator awal defisiensi.

k. Vitamin A

Merangsang epitelisasi dan meningkatkan jumlah makrofag pada luka; Selain memiliki aksi antioksidan, ia terlibat dalam diferensiasi fibroblas dan sintesis kolagen, dan membalikkan efek glukokortikoid pada penyembuhan luka.



l. Vitamin E

Memiliki aksi antioksidan dan memodulasi ekspresi factor pertumbuhan, meskipun ada sedikit bukti yang menunjukkan pengaruhnya terhadap penyembuhan luka

m. Vitamin D

Vitamin D merupakan imunomodulator yang kuat. Ini terlibat dalam angiogenesis dan re-epitelisasi kulit.

n. Zinc

Zinc memiliki aksi antioksidan dan terlibat dalam angiogenesis, sintesis kolagen, dan reepitelisasi dan perbaikan jaringan.

2.2.6 Kolagen

Kolagen adalah protein yang paling banyak ditemukan di seluruh tubuh. Dalam penyembuhan luka, kolagen ini disintesis oleh sel seperti fibroblas dan dimodifikasi menjadi matriks kompleks. Jenis, jumlah, dan susunan kolagen terlibat pada penyembuhan luka dan menentukan kekuatan tarik kulit yang disembuhkan. Kolagen I adalah yang pertama disintesis pada tahap awal penyembuhan luka dan digantikan oleh kolagen I, kolagen kulit yang dominan. Deposisi acak kolagen awal selama pembentukan jaringan granulasi selanjutnya ditingkatkan oleh ikatan silang kovalen yang diinduksi oleh enzim lisil oksidase. Proses ini mematangkan kolagen menjadi struktur kompleks yang diorientasikan ulang untuk pemulihan kekuatan tarik. Remodeling kolagen berlanjut selama berbulan-bulan setelah penutupan luka dan kekuatan tarik jaringan yang diperbaiki meningkat menjadi sekitar 80-85% dari jaringan normal jika semua proses berjalan tanpa



UNMAS DENPASAR

gangguan. Kolagen, komponen kunci dari matriks ekstraseluler, memainkan peran penting dalam pengaturan fase penyembuhan luka baik dalam bentuk aslinya, konformasi fibrilar atau sebagai komponen yang dapat larut dalam lingkungan luka (Shomita, Sashwati & Chandan 2021).

Pada proses penyembuhan luka, kolagen dibentuk sejak hari ketiga dan akan tampak nyata jumlahnya di hari ketujuh setelah luka, dan mulai stabil dan terorganisir sekitar hari ke-14. Serabut kolagen dapat dibedakan dengan matriks ekstraseluler lainnya secara lebih spesifik dengan menggunakan teknik pewarnaan khusus yaitu pewarnaan histokimia (Sabirin, Maskoen & Hernowo 2019).



Gambar 2.4 Serabut kolagen (Prmadina dkk. 2019)

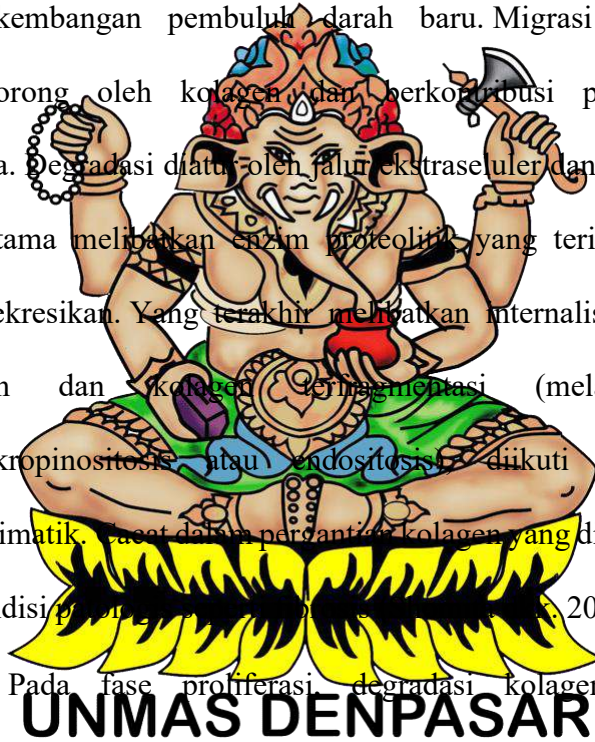
a. Peran Kolagen dalam Penyembuhan Luka

Kolagen memiliki fungsi yang sangat penting dalam proses penyembuhan luka. Pada fase homeostasis kolagen merupakan agen haemostatik yang sangat efisien, sebab trombosit melekat pada kolagen, terjadi pembengkakan kolagen dan pelepasan substansi yang memulai proses haemostasis. Kolagen membantu agregasi trombosit karena kemampuannya mengikat fibronectin. Interaksi kolagen dan trombosit merupakan tahap pertama terjadinya proses penyembuhan

yaitu haemostasis, kemudian diikuti dengan terjadinya vasokonstriksi dan vasodilatasi (Hendri Poernomo & Setiawan 2019).

Selama fase inflamasi, fragmen terlarut dari degradasi kolagen merekrut sel imun seperti makrofag yang berpatroli di luka untuk menghilangkan mikroba dan jaringan mati. Ini membantu dalam transisi ke fase proliferasi. Selama tahap ini, fragmen kolagen berfungsi sebagai sinyal angiogenik yang kuat untuk mendorong perkembangan pembuluh darah baru. Migrasi keratinosit juga didorong oleh kolagen dan berkontribusi pada re-epitelisasi luka. Degradasi diatur oleh jalur ekstraseluler dan intraseluler. Yang pertama melibatkan enzim proteolitik yang terikat membran dan disekresikan. Yang terakhir melibatkan internalisasi fibril kolagen utuh dan kolagen perfragmentasi (melalui fagositosis, makropinositosis, atau endositosis) diikuti oleh pemecahan enzimatik. Saat dalam perantara kolagen yang diatur menghasilkan kondisi pro-inflamasi (Hendri Poernomo & Setiawan 2021).

Pada fase proliferasi, degradasi kolagen terlibat dalam peradangan, angiogenesis, dan re-epitelisasi pada luka yang diatur oleh jalur molekuler kompleks. Angiogenesis, komponen penting dari proses fisiologis (perkembangan, penyembuhan luka) dan patologis (kanker), diatur secara ketat oleh aktivitas stimulator dan inhibitor yang seimbang. Remodeling ECM memberikan dukungan penting untuk perkembangan vaskular dan kolagen memainkan peran penting dalam proses ini. Bergantung pada jenis kolagen, perannya



mungkin sebagai promotor atau penghambat angiogenesis. Kolagen I diketahui berpotensi merangsang angiogenesis in vitro dan in vivo melalui keterlibatan reseptor integrin spesifik. Secara khusus, fragmen C-propeptida dari kolagen I merekrut sel endotel, berpotensi memicu angiogenesis pada penyembuhan luka. Sebaliknya, fragmen kolagen proteolitik kolagen IV dan XVIII (misalnya, endostatin, arresten, canstatin, tumstatin) menunjukkan sifat anti-angiogenik (Shomita dkk. 2021).

Pada fase remodeling karena jaringan luka mengalami renovasi selama bertahun-tahun, luka dewasa sembuh dengan pembentukan bekas luka 'normal'. Jaringan parut mendapatkan kembali 50-80% dari kekuatan tarik asli kulit normal tetapi mungkin secara fungsional kurang/ Perbedaan utama antara bekas luka dan kulit yang tidak terluka tampak pada kepadatan, ukuran serat dan orientasi serat kolagen. Keloid adalah proliferasi berlebihan ECM selama penyembuhan luka yang ditandai dengan hipertrofik dan keloid. Bekas luka adalah konsekuensi dari tingkat yang berubah dari molekul yang sama yang biasanya membentuk ECM , yaitu, kolagen I dan III, fibronektin dan laminin yang abnormal tinggi pada jaringan parut (Shomita dkk. 2021).

Orientasi serat kolagen pada skar sejajar dengan permukaan epitel tidak seperti kulit normal dimana serat membentuk jaringan seperti anyaman keranjang tiga dimensi. Ada perbedaan struktural dan komposisi antara jenis bekas luka ini. Bekas luka keloid ditandai



dengan kumpulan kolagen tebal yang tidak normal yang tidak tertata dengan baik dengan lebih sedikit ikatan silang yang ditemukan di dermis dalam dibandingkan dengan kulit superfisial. Bekas luka hipertrofik memiliki kumpulan kolagen yang lebih tipis daripada bekas luka keloid atau normotrofik. Rasio kolagen I sampai III lebih tinggi pada keloid daripada bekas makrofag luka anti-inflamasi, pro-angiogenik melalui pensinyalan microRNA juga telah ditunjukkan (Shomita dkk 2021).

2.3 Ekstrak

2.3.1 Definisi Ekstrak

Ekstrak adalah seduhan kental yang diperoleh dengan mengekstraksi senyawa aktif dari simplisia nabati atau simplisia hewani menggunakan pelarut yang sesuai kemudian semua atau hampir semua pelarut diuapkan dan massa atau serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian hingga memenuhi baku yang telah ditetapkan (Saputra, Arif & Yulian 2020).

2.3.2 Metode Ekstraksi

Ekstraksi merupakan suatu metode pemisahan suatu zat yang didasarkan pada perbedaan kelarutan terhadap dua cairan tidak saling larut yang berbeda, biasanya yaitu air dan yang lainnya berupa pelarut organik (Tetti 2014). Menurut Sudarwati & Fernanda (2019) Secara umum metode ekstraksi dibedakan menjadi :

a. Ekstraksi cara dingin.

1) Maserasi



Maserasi merupakan cara penyarian yang sederhana. Maserasi dilakukan dengan cara merendam serbuk simplisia dalam cairan penyari. Cairan penyari akan menembus dinding sel dan masuk ke dalam rongga sel yang mengandung zat aktif, zat aktif akan larut dengan karena adanya perbedaan konsentrasi antara larutan zat aktif di dalam sel dengan yang di luar sel, maka larutan yang terpekat didesak keluar. Peristiwa tersebut berulang sehingga terjadi keseimbangan konsentrasi antara larutan di luar sel dan di dalam sel.

2) Perkolasi

Perkolasi adalah proses penyarian simplisia dengan jalan melewati pelarut yang sesuai secara lambat pada simplisia dalam suatu percolator. Perkolasi bertujuan supaya zat berkhasiat tertarik seluruhnya dan biasanya dilakukan untuk zat berkhasiat yang tahan atapun tidak tahan pemanasan. Cairan penyari dialirkan melalui serbuk tersebut, cairan penyari akan melarutkan zat aktif sel-sel yang dilalui sampai mencapai keadaan jenuh. Gerak kebawah disebabkan oleh

kekuatan gaya beratnya sendiri dan cairan di atasnya, dikurangi dengan daya kapiler yang cenderung untuk menahan. Kekuatan yang berperan pada perkolasi antara lain: gaya berat, kekentalan, daya larut, tegangan permukaan, difusi, osmosa, adesi, daya kapiler dan daya geseran (friksi).



b. Ekstraksi cara panas

1) Reflux

Salah satu metode sintesis senyawa anorganik adalah refluks, metode ini digunakan apabila dalam sintesis tersebut menggunakan pelarut yang volatil. Pada kondisi ini jika dilakukan pemanasan biasa maka pelarut akan menguap sebelum reaksi berjalan sampai selesai. Prinsip dari metode refluks adalah pelarut volatil yang digunakan akan menguap pada suhu tinggi, namun akan didinginkan dengan kondensor sehingga pelarut yang tadinya dalam bentuk uap akan mengembun pada kondensor dan turun lagi ke dalam wadah reaksi sehingga pelarut akan tetap ada selama reaksi berlangsung. Sedangkan aliran gas N_2 diberikan agar tidak ada uap air atau gas oksigen yang masuk terutama pada senyawa organologam untuk sintesis senyawa anorganik karena sifatnya reaktif.

2) Soxhlet

Sokletasi adalah suatu metode atau proses pemisahan suatu komponen yang terdapat dalam zat padat dengan cara penyaringan berulang-ulang dengan menggunakan pelarut tertentu, sehingga semua komponen yang diinginkan akan terisolasi. Sokletasi digunakan pada pelarut organik tertentu. Dengan cara pemanasan, sehingga uap yang timbul setelah dingin secara kontinyu akan membasahi sampel, secara teratur pelarut tersebut dimasukkan kembali ke dalam labu dengan membawa



senyawa kimia yang akan diisolasi tersebut. Pelarut yang telah membawa senyawa kimia pada labu distilasi yang diuapkan dengan rotary evaporator sehingga pelarut tersebut dapat diangkat lagi bila suatu campuran organik berbentuk cair atau padat ditemui pada suatu zat padat, maka dapat diekstrak dengan menggunakan pelarut yang diinginkan.

3) Infusa

Infusdasi merupakan metode ekstraksi dengan pelarut air. Pada waktu proses infusdasi berlangsung, temperatur pelarut air harus mencapai suhu 90°C selama 15 menit. Rasio berat bahan dan air adalah 1 : 10, artinya jika berat bahan 100 gr maka volume air sebagai pelarut adalah 1000 ml. Cara yang biasa dilakukan adalah sebuah bahan dimasak dalam panci dengan air secukupnya selama 15 menit terhitung mulai suhu mencapai 90°C sambil sekali-sekali diaduk. Saring selagi panas melalui kain flanel dan dituangkan melalui ampas hingga diperoleh volume yang diinginkan. Apabila bahan mengandung minyak atsiri, penyaringan dilakukan setelah dingin.



2.4 Salep

2.4.1 Definisi

Menurut FI. IV, salep adalah sediaan setengah padat ditujukan untuk pemakaian topical pada kulit atau selaput lendir. Salep tidak boleh berbau tengik. Salep yang baik seharusnya stabil secara kimia, lembut dan rata, tidak berbutir-butir atau bergumpal-gumpal, mudah dipergunakan, agak mencair

atau lembek pada suhu tubuh dan menghasilkan pengobatan yang sempurna dan seragam (Kemendikbud 2013).

Formulasi salep dibutuhkan adanya suatu basis salep, basis salep sendiri merupakan zat pembawa yang bersifat inaktif dari sediaan topikal dapat berupa bentuk cair atau padat yang membawa bahan aktif untuk berkontak dengan kulit. Pemilihan basis salep merupakan salah satu hal yang harus diperhatikan dalam pembuatan salep. Basis salep yang digunakan dalam sebuah formulasi obat harus bersifat inert dengan kata lain tidak merusak ataupun mengurangi efek terapi dari obat yang dikandungnya (Novita, Munira & Hayati 2018).

Formulasi pada sediaan salep akan mempengaruhi jumlah dan kecepatan zat aktif yang dapat diabsorpsi. Pelepasan obat dari sediaan salep juga dipengaruhi oleh sifat fisik dari sediaan salep yang akan dibuat. Sifat fisik disini tergantung pula dari jenis basis dan formulasinya (Fatimah, 2017). Basis salep dapat dikelompokkan ke dalam empat kelompok besar yaitu, basis salep hidrokarbon yang tidak dapat dicuci dengan air, dan basis salep yang larut dalam air (Nisnajayanti 2013).



2.4.2 Formulasi Basis Salep

Menurut Kemendikbud (2013) dasar salep yang digunakan sebagai pembawa Dibagi menjadi :

a. Hidrokarbon

Dasar salep ini dikenal sebagai dasar salep berlemak, antara lain vaselin putih dan salep putih. Hanya sejumlah kecil komponen berair yang dapat dicampurkan kedalamnya. Salep ini dimaksudkan untuk

memperpanjang kontak bahan obat dengan kulit dan bertindak sebagai pembalut penutup. Dasar salep hidrokarbon digunakan terutama sebagai emolien, sukar dicuci, tidak mengering dan tidak tampak berubah dalam waktu lama.

b. Salep Serap (absorpsi)

Dasar salep serap ini dibagi dalam 2 kelompok, yaitu :

1) Kelompok pertama : dasar salep anhydrous yaitu dasar salep

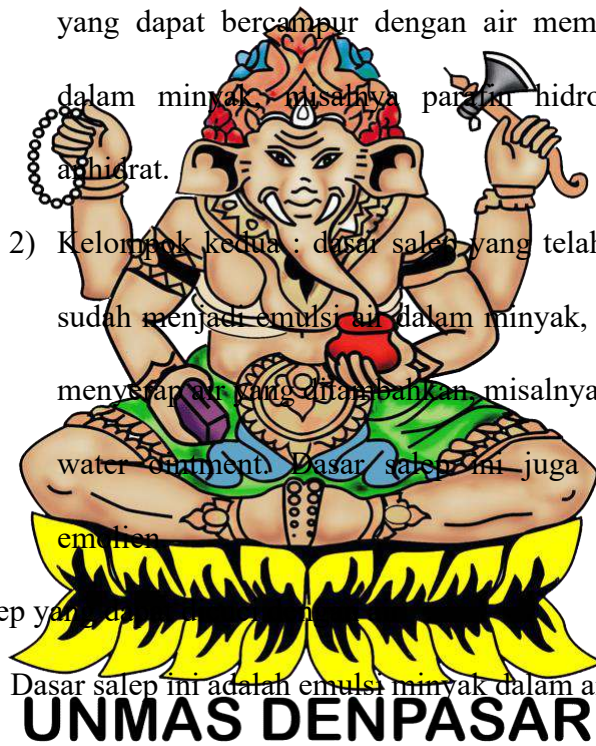
yang dapat bercampur dengan air membentuk emulsi air dalam minyak, misalnya parafin hidrofilik dan lanolin anhidrat.

2) Kelompok kedua : dasar salep yang telah mengandung air, sudah menjadi emulsi air dalam minyak, tetapi masih dapat menyerap air yang ditambahkan, misalnya lanoline dan Rose water ointment. Dasar salep ini juga berfungsi sebagai emolien.

c. Salep yang dapat dicuci

Dasar salep ini adalah emulsi minyak dalam air, antara lain salep hidrofilik (krim). Dasar salep ini dinyatakan juga sebagai *dapat dicuci*

dengan air. karena mudah dicuci dari kulit atau dilap basah sehingga lebih dapat diterima untuk dasar kosmetika. Beberapa bahan obat dapat menjadi lebih efektif menggunakan dasar salep ini dari pada dasar salep hidrokarbon. Keuntungan lain dari dasar salep ini adalah dapat diencerkan dengan air dan mudah menyerap cairan yang terjadi pada kelainan dermatologik.



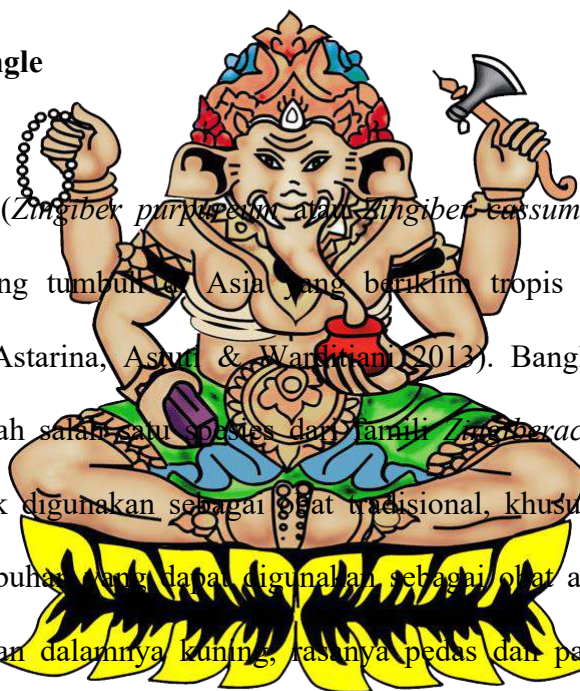
d. Dasar Salep Larut Dalam Air

Kelompok ini disebut juga dasar salep tak berlemak dan terdiri dari konstituen larut air. Dasar salep jenis ini memberikan banyak keuntungannya seperti dasar salep yang dapat dicuci dengan air dan tidak mengandung bahan tak larut dalam air, seperti paraffin, lanolin anhidrat atau malam. Dasar salep ini lebih tepat disebut gel (Kemendikbud 2013).

2.5 Rimpang Bangle

2.5.1 Definisi

Bangle (*Zingiber purpureum* atau *Zingiber cassumunar*) merupakan tanaman yang tumbuh di Asia yang beriklim tropis dari India sampai Indonesia (Astarina, Asyri & Warditami 2013). Bangle (*Z. cassumunar* Roxb.) adalah salah satu spesies dari famili *Zingiberaceae* (jahe-jahean) yang banyak digunakan sebagai obat tradisional, khususnya di Indonesia. Bagian tumbuhan yang dapat digunakan sebagai obat adalah rimpangnya. Warna bagian dalamnya kuning, rasanya pedas dan pahit serta memiliki aroma khas yang tajam seperti pala bening. Bangle mempunyai efek sebagai insektisidal, antioksidan, antiinflamatori, antelmintik dan antibakteri serta peluruh lemak (Buldani, Yulianti & Soedomo 2017). Selain itu bangle sudah sering dipergunakan orang sebagai minuman yang dapat untuk meningkatkan kekebalan tubuh (Hermansyah & Utami 2015).



UNMAS DENPASAR



Gambar 2.5 Rimpang Bangle (Mukti & Andriani 2021) dan Tanaman Bangle (Pratiwi 2017).

2.5.2 Manfaat Rimpang Bangle

Masyarakat Indonesia biasanya menggunakan tumbuhan Bangle (*Zingiber purpuratum* Roxb) sebagai pereda panas (antipiretik), peluruh kentut (karminatif), peluruh dahak (ekspektoran), pembersih darah, pencabar (laksatif), antioksidan, dan obat cacing (vermifuge). Selain itu tanaman rimpang bangle juga mengandung minyak atsiri yang memiliki komponen zerumbon yang merupakan salah satu senyawa seskuiterpen. Senyawa ini dapat digunakan sebagai agen antimikroba yang mempunyai kemampuan untuk menghambat pertumbuhan mikroorganisme. Komponen utama yang terkandung dalam minyak atsiri yaitu 4-terpineol yang diduga merupakan senyawa aktif antibakteri (Wahyuni dkk. 2020).

Potensi dari rimpang tanaman bangle yang dapat dijadikan sebagai pengobatan tidak lepas dari kandungan senyawa aktif didalamnya seperti ekstrak etanol rimpang yang mengandung kurkumin sebesar 0,0175 g/100 g. Senyawa fitokimia dari ekstrak C. aromatic dapat berupa saponin, flavonoid, tanin, terpenoid dan sterol (Rungruang dkk. 2021). Zat lain yang terkandung dalam rimpang bangle seperti amilum, resin, dan tanin yang berfungsi mengikat dan mengendapkan protein yang berperan dalam menghentikan

peradangan. Rimpang bangle digunakan sebagai salah satu obat tradisional karena memiliki manfaat yang sangat luas antara lain sebagai obat pada luka yang lama sembuh, obat kejang pada anak-anak, luka memar atau sakit akibat benturan, sebagai perawatan wanita yang baru melahirkan (perawatan kulit perut dan pembersih darah), menurunkan berat badan, meningkatkan penglihatan yang kurang, dan obat hepatitis. Manfaat lain dari rimpang bangle antara lain digunakan sebagai antidotum (Sari 2016).

2.5.3 Marmut

Marmut adalah hewan percobaan yang biasa digunakan untuk hewan coba saat di laboratorium (Wijayanti, Setiatin & Kurnianto 2016). Marmut memiliki tubuh yang kuat dengan anggota tubuh yang pendek, kepala dan mata yang besar, serta telinga yang pendek. Kakinya memiliki telapak kaki yang lunak berbulu dan cakar pendek yang tajam. Ada empat jari di kaki depan dan tiga di kaki belakang. Ada beberapa ras marmut peliharaan, yang terkadang dikelompokkan berdasarkan tekstur bulu dan panjang bulu. Mereka hidup dalam kelompok keluarga dengan satu jantan dominan, menggunakan sarang untuk berlindung dan tempat untuk berlindung tanpa sarang permanen atau tempat bersarang. Marmut adalah herbivora dan dapat diberi makan berbagai sayuran-sayuran segar. Marmut mencari makan dari satu tempat ke tempat lain, merumput di rerumputan dan tanaman berdaun (Yasotha & Areshkumar 2020).

Marmut adalah hewan pengerat atau rodensia yang dikenal diseluruh dunia dan banyak disukai oleh peternak untuk dipelihara. Marmut dapat dimanfaatkan sebagai hewan peliharaan untuk jenis marmut hias, sedangkan



untuk marmut lokal dapat digunakan sebagai penghasil daging. Selain itu marmut juga dapat dimanfaatkan sebagai hewan percobaan. Menurut publikasi Armed Formed Institute of Pathology yaitu marmut sering dipergunakan sebagai hewan untuk model penyakit manusia, biokimia, fisiologis dan farmakologis. Marmut merupakan salah satu hewan yang memiliki ketahanan tubuh yang baik karena pada umumnya marmut lebih jarang sakit dibandingkan dengan kelinci (Hasibuan, Andika & Yakub 2018).

