

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Bangsa Indonesia secara turun-temurun telah mengenal dan menggunakan tumbuhan yang digunakan sebagai obat untuk mengatasi gangguan kesehatan. Penelitian yang dilakukan Sumayyah dan Salsabila (2017) menyebutkan Bangsa Indonesia membuat obat tradisional dari bahan alam, terbukti dengan adanya naskah kuno pada daun lontar Husodo (Jawa), dokumen Serat Primbon Jampi, dan relief Candi Borobudur yang menggambarkan orang sedang meracik obat (jamu) dengan bahan baku tumbuhan. Menurut Survei Sosial Ekonomi Nasional (SUSENAS) dalam penelitian Dewi (2019) menunjukkan bahwa penggunaan obat tradisional di Indonesia meningkat dari 19,8% menjadi 32,8% pada tahun 1980 hingga tahun 2004. Pada tahun 2010 penggunaan obat tradisional di Indonesia 45,17% dan pada tahun 2011 meningkat menjadi 49,53%. Penggunaan obat tradisional juga meluas di kalangan masyarakat di kota-kota besar, meskipun sebenarnya banyak tersedia fasilitas kesehatan dan mudahnya memperoleh obat konvensional. Berdasarkan data RISKESDAS (Riset Kesehatan Dasar) 2018 dalam penelitian Dewi (2019), sebesar 48% penduduk Indonesia telah menggunakan pengobatan ramuan jadi obat tradisional, sebesar 31,8% telah menggunakan obat tradisional ramuan sendiri, dan sebanyak 31,4% telah memanfaatkan Pelayanan Kesehatan Tradisional (YANKESTRAD). Pada umumnya penggunaan obat tradisional dinilai lebih aman daripada penggunaan obat modern. Hal ini disebabkan karena obat tradisional memiliki efek samping yang relatif lebih sedikit daripada obat modern.

Dalam penelitian Suliasih dan Mun'im (2022) menyebutkan bahwa Indonesia merupakan salah satu negara di dunia yang dikenal dengan keanekaragaman hayati yang tinggi. Dengan sekitar 30.000 spesies tumbuhan, terhitung 75% dari total jumlah tumbuhan di dunia, Indonesia dikenal sebagai *mega-center* keanekaragaman hayati dunia. Berdasarkan data riset Badan Penelitian dan Pengembangan Kementerian Kesehatan (Riset Tanaman Obat dan Jamu atau RISTOJA), sebanyak 10.047 ramuan tradisional yang digunakan masyarakat Indonesia untuk mengobati 74 indikasi. Sebagian besar indikasinya adalah batuk, demam, diabetes, diare, tekanan darah tinggi, nyeri punggung, nyeri kulit, luka terbuka, dan perawatan sebelum atau sesudah melahirkan. Sebanyak 19.871 tumbuhan obat digunakan dalam campuran tersebut, dimana 16.218 diantaranya telah teridentifikasi hingga tingkat spesies 1.559. Data tersebut menunjukkan potensi besar Indonesia dalam pengembangan obat tradisional. Salah satu dari berbagai jenis tanaman obat tersebut adalah tanaman tapak dara (*Catharanthus roseus* L.). Penelitian yang dilakukan Putri dkk. (2017), daun tanaman tapak dara memiliki aktivitas penyembuhan luka karena memiliki kandungan zat kimia seperti alkaloid, flavonoid, tanin, polifenol dan steroid.

Menurut Wintoko dan Yadika (2020), luka adalah hilang atau rusaknya sebagian jaringan tubuh yang disebabkan oleh trauma tajam atau tumpul, perubahan suhu, paparan zat kimia, ledakan, sengatan listrik, maupun gigitan hewan. Luka dapat menyebabkan kerusakan fungsi perlindungan kulit akibat hilangnya kontinuitas jaringan epitel dengan atau tanpa kerusakan jaringan lain, seperti otot, tulang, dan saraf. Menurut Putri dkk. (2017) luka bisa terjadi dimana saja, seperti di kaki, tangan, perut, dan di mukosa oral. Luka pada mukosa oral mengandung

lebih sedikit mediator imun, pembuluh darah, dan mediator profibrotik tetapi memiliki lebih banyak sel-sel sumsum tulang, tingkat re-epitelisasi yang lebih tinggi dan proliferasi fibroblas yang lebih cepat dibandingkan dengan luka pada kulit.

Dalam penelitian Herawati dan Dwiarie (2019) luka pada rongga mulut juga biasa disebut dengan lesi. Ulser merupakan salah satu lesi pada mukosa mulut yang umum terjadi pada individu. Ulser adalah suatu kerusakan lapisan epitel yang ditutupi oleh gumpalan fibrin, dengan warna kuning keputihan dan berbatas jelas. Angka kejadian ulser di dunia mencapai 5% sampai 66% dengan rata-rata 20%. *Traumatic Ulcer* pada rongga mulut dapat disebabkan oleh trauma seperti trauma mekanis, yang paling sering adalah karena tergigit, iritasi gigi tiruan yang tidak dirawat, dan terkena bagian gigi atau makanan yang tajam. Gambaran klinis *traumatic ulcer* bentuknya tidak spesifik tergantung pada etiologinya, namun pada umumnya margin ulser ireguler, permukaan ditutupi pseudomembran, ukuran bervariasi yaitu dari beberapa milimeter hingga beberapa sentimeter. Penelitian Umayah dan Sidiqa (2021) menyebutkan *Traumatic ulcer* lebih sering terjadi pada mukosa bukal (42%), lidah (25%), dan mukosa labial bawah (9%). *Traumatic ulcer* akan sembuh dalam 6-10 hari setelah trauma dihilangkan. Penyembuhan ulser dapat terjadi secara spontan, namun topikal steroid dapat membantu mempercepat penyembuhan dan mengurangi gejala inflamasi. Terhambatnya proses kesembuhan luka dipengaruhi oleh keberadaan sitokin proinflamasi dalam jangka waktu yang lama. Inflamasi dibutuhkan dalam proses penyembuhan luka, namun fase inflamasi yang berkepanjangan juga berdampak terhadap lama waktu penyembuhan luka.

Faktor proinflamasi tersebut salah satunya adalah Interleukin-1 β (IL-1 β), sitokin ini dihasilkan oleh makrofag, monosit, sel natural killer (NK) dan neutrofil.

Dalam penelitian Gallenga dkk. (2019) menyebutkan bahwa proses penyembuhan *traumatic ulcer* memerlukan berbagai mediator inflamasi yaitu prostaglandin, TNF, C5a, TGF- β , interleukin-1, interleukin-4, dan interleukin-8. Sitokin yang berperan penting yang dihasilkan oleh makrofag proinflamasi adalah Interleukin-1. Interleukin-1 adalah sitokin polipeptida yang dihasilkan pada proses inflamasi dengan spektrum aktivitas imunologik luas. Beberapa penelitian menunjukkan peranan IL-1 sebagai mediator inflamasi penyakit dengan onset akut dan kronik. IL-1 juga berperan mengontrol limfosit, sedangkan peran IL-1 dalam proses peradangan secara umum bersifat tidak spesifik. Kelompok IL-1 (IL-1 *gene family*) terdiri dari 3 jenis yaitu IL-1 α , IL-1 β , dan IL-1 *receptor antagonist* (IL-1Ra). Interleukin-1 α dan IL-1 β bersifat agonis menimbulkan reaksi radang atau disebut sitokin proinflamasi. Interleukin-1 *receptor antagonist* bersifat menghambat efek biologis IL-1 atau disebut sitokin antiinflamasi. IL-1 β merupakan sitokin yang diiris oleh ICE, dan berperan di dalam aktivitas seluler seperti proliferasi, diferensiasi dan apoptosis. Induksi COX-2 pada sitokin ini di dalam sistem saraf pusat ditemukan sebagai penyebab hipersensitivitas yang memberikan rasa sakit. IL-1 β juga dapat meningkatkan pengaturan ekspresi molekul adhesi pada endotel, sehingga memungkinkan peningkatan migrasi limfosit dan neutrofil menuju area inflamasi secara berlebihan.

Penelitian Putri dkk. (2017) menyebutkan tanaman tapak dara telah digunakan untuk mengobati berbagai macam penyakit, seperti sakit kepala, luka bakar, hingga obat tradisional untuk penderita diabetes. Tanaman ini kaya akan

kandungan alkaloid, polifenol dan turunannya, flavonoid, tanin dan juga steroid. Zat-zat yang terkandung dalam ekstrak daun tapak dara mempunyai pengaruh dalam proses penyembuhan luka. Alkaloid diketahui dapat membantu mempercepat proses penyembuhan luka karena terdapatnya aktivitas antimikroba dan antioksidan. Mekanisme yang terjadi pada proses penyembuhan luka adalah dengan cara mengganggu komponen penyusun peptidoglikan pada sel bakteri, sehingga lapisan dinding sel tidak terbentuk secara utuh dan menyebabkan kematian sel tersebut. Adapun senyawa polifenol dan flavonoid dikenal mempunyai kemampuan sebagai antioksidan dan antiinflamasi.

Penelitian yang dilakukan Giri dkk. (2021) menyebutkan bahwa senyawa flavonoid memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi dengan menurunkan peningkatan kadar IL-1 (Interleukin-1) dan TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α) serta mempercepat peralihan dari respon inflamasi ke anti-inflamasi yang mendorong penyembuhan luka (Giri dkk. 2021). Mekanisme flavonoid dalam menghambat proses terjadinya inflamasi melalui dua cara, yaitu dengan menghambat permeabilitas kapiler dan menghambat metabolisme asam arakidonat dan sekresi enzim lisosom dari sel neutrofil dan sel endothelial, menghambat aktivitas enzim siklooksigenase dan lipooksigenase, menghambat akumulasi leukosit, menghambat degranulasi neutrofil, menghambat pelepasan histamin dan menstabilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Flavonoid dapat menekan produksi enzim cyclooxygenase (COX) sehingga mengurangi stimuli terhadap makrofag untuk menghasilkan sitokin proinflamasi IL-1 β . Penurunan produksi sitokin ini akan mengurangi produksi faktor adhesi terhadap PMN untuk infiltrasi ke dalam area luka (Putri dkk. 2017).

Penelitian ilmiah terhadap bioaktivitas ekstrak daun tapak dara terhadap *traumatic ulcer* belum pernah dilakukan. Maka penulis tertarik melakukan penelitian ini untuk menguji bioaktivitas topikal gel ekstrak daun tapak dara terhadap ekspresi Interleukin-1 β (IL-1 β) pada penyembuhan *traumatic ulcer* mukosa oral mencit.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimanakah bioaktivitas topikal gel ekstrak daun tapak dara (*Catharanthus roseus L.*) terhadap ekspresi Interleukin - 1 beta (IL-1 β) pada penyembuhan *traumatic ulcer* mukosa oral mencit.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui bioaktivitas ekstrak daun tapak dara (*Catharanthus roseus L.*) terhadap sitokin pada penyembuhan *traumatic ulcer* mukosa oral.

1.3.2 Tujuan Khusus

Untuk mengetahui bioaktivitas topikal gel ekstrak daun tapak dara (*Catharanthus roseus L.*) terhadap ekspresi Interleukin-1 β (IL-1 β) pada penyembuhan *traumatic ulcer* mukosa oral mencit.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademis

Memberikan informasi baru mengenai topikal dari bahan alami yang dapat digunakan sebagai kandidat terapi pada *traumatic ulcer* mukosa oral, bermanfaat untuk melestarikan penggunaan bahan alamiah sebagai bahan terapi sehingga dapat memberikan informasi yang *valid* bagi tenaga kesehatan dan masyarakat.

1.4.2 Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dikembangkan lebih lanjut sebagai dasar untuk memproduksi bahan yang efektif untuk terapi *traumatic ulcer* serta dapat menambah pengetahuan dan pengalaman mengenai ekstrak bahan alami yang bisa digunakan untuk terapi *traumatic ulcer*.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Daun Tapak Dara (*Catharanthus roseus L.*)

Tapak dara merupakan tanaman yang tersebar luas di daerah tropis. Tanaman tapak dara berasal dari Madagaskar yang dikenal dengan nama Madagaskar periwinkle. Saat ini tapak dara sudah menyebar hampir di seluruh daerah tropis yaitu Indonesia, China, India, Amerika Utara dan Amerika Selatan. Tapak dara berupa perdu menahun dengan tinggi 1 meter. Bunga tapak dara berwarna Merah muda, Ungu muda, dan putih. Penyebarannya tapak dara luas diberbagai daerah sehingga tapak dara memiliki banyak nama lokal. Di Indonesia, setiap daerah memiliki nama tersendiri untuk tanaman tapak dara. Di Jawa barat tapak dara dikenal masyarakat sebagai sari cina dan paku rane. Di Jawa Timur dan Jawa Tengah tapak dara disebut sebagai tapak cakar ayam dan tapak doru. Di sumatera tapak dara disebut sebagai rumput jalang dan rutu-rutu. Di Manado tapak dara disebut sebagai sindapor. Di Maluku tapak dara disebut kembang usia dan di Bali dinamakan dengan tapak lima (Ulpa dkk. 2022). Tanaman tapak dara telah digunakan untuk mengobati berbagai macam penyakit, seperti sakit kepala, luka bakar, hingga obat tradisional untuk penderita diabetes. Tanaman ini kaya akan kandungan alkaloid, polifenol dan turunannya, flavonoid, tanin dan juga steroid. Zat-zat yang terkandung dalam ekstrak daun tapak dara mempunyai pengaruh dalam proses penyembuhan luka (Putri dkk. 2017).

2.1.1 Klasifikasi Tanaman Tapak Dara

Berikut merupakan klasifikasi tanaman tapak dara :

Divisi	: <i>Plantae</i>
Sub Divisi	: <i>Angiospermae</i>
Kelas	: <i>Dicotyledoneae</i>
Bangsa	: <i>Gentianales</i>
Suku	: <i>Apocynaceae</i>
Marga	: <i>Catharantus</i>
Spesies	: <i>Catharantus roseus</i> (L.) G. Don.

2.1.2 Morfologi Daun Tapak Dara

Daun tapak dara berbentuk bulat telur berwarna hijau, memiliki tangkai daun yang pendek sekitar 1-2 cm, panjang daun sekitar 2-6 cm, lebar daun sekitar 1-3 cm, dan diklasifikasikan sebagai daun tunggal. Letak daun seluruh jenis tapak dara yaitu berhadapan. Daun melekat pada bagian batang yang dinamakan buku-buku. Batang tanaman ini berbentuk bulat dan memiliki permukaan yang halus. Tapak dara memiliki warna bunga yang berbeda-beda, dimana terdapat tapak dara yang memiliki warna bunga putih, tapak dara yang memiliki warna bunga merah muda, tapak dara yang memiliki warna bunga *peach*, dan tapak dara yang memiliki warna bunga ungu (Ulpa dkk. 2022). Menurut Indri dkk. (2016) tanaman tapak dara termasuk tumbuhan dengan letak bunga flos terminalis yaitu bunga yang terletak pada ujung tangkai (Gambar 2.1).



Gambar 2. 1. Tanaman tapak dara (Dokumen pribadi)

2.1.3 Kandungan Daun Tapak Dara

Tapak dara adalah salah satu bahan alam yang telah banyak diteliti dan dilaporkan banyak memiliki khasiat dalam menyembuhkan berbagai macam penyakit, anantara lain sebagai antikanker, peluruh kencing, menurunkan tekanan darah dan penghenti perdarahan. Ekstrak daun tapak dara diketahui mempunyai khasiat antimikrobia serta dapat digunakan sebagai obat mempercepat kesembuhan luka. Kesembuhan luka ditandai dengan penutupan permukaan luka dan mempercepat periode epitelisasi. Pada bagian akar tapak dara mengandung alkaloid, saponin, flavonoid dan tanin (Putri dan Nasution 2022). Ekstrak daun tapak dara diketahui memiliki kandungan senyawa kimia berupa alkaloid, flavonoid, saponin, steroid dan terpenoid. Pada penelitian Purbosari dkk. (2018) melaporkan bahwa ekstrak daun tapak dara mengandung alkaloid, terpenoid, fenol, tannin, saponin, quinine dan sterol (Purbosari dkk. 2018). Alkaloid mempunyai kemampuan sebagai antibakteri. Saponin memiliki kemampuan sebagai pembersih dan antiseptik juga berfungsi membunuh kuman atau mencegah pertumbuhan mikroorganisme, biasa timbul pada luka sehingga luka tidak mengalami infeksi

yang berat. Tanin juga berfungsi sebagai antibakteri dan antifungi. Tanin mempunyai efek analgesik dan antiinflamasi karena dapat menghambat enzim siklooksigenase dari prostaglandin. Flavonoid berfungsi sebagai antibakteri, antiinflamasi dan juga sebagai antioksidan (Nurmanila dkk. 2019).

Kandungan flavonoid mempunyai manfaat dalam proses penyembuhan luka. Flavonoid mempunyai aktivitas analgesik karena senyawa flavonoid memiliki aktivitas yang mirip dengan aspirin yaitu mampu menekan produksi enzim cyclooxygenase (COX) sehingga mengurangi stimuli terhadap makrofag untuk menghasilkan sitokin proinflamasi IL-1 β . Penurunan produksi sitokin ini akan mengurangi produksi faktor adhesi terhadap PMN untuk infiltrasi ke dalam area luka. Molekul flavonoid seperti apigenin dan luteolin mampu menjadi kontrol dari terbentuknya sitokin proinflamasi. (Handriyani 2022). Efek antioksidan ditunjukkan dari kandungan yang terdapat dalam flavonoid yaitu adanya caffeic acid phenethyl ester (CAPE) yang merupakan antioksidan tingkat tinggi. Propolis dengan kandungannya caffeic acid phenethyl ester (CAPE) dalam flavonoid sebagai antioksidan menghambat reaksi oksidatif yang berlebihan akibat dari proses inflamasi maupun metabolisme sel pada luka. Aktivitas antioksidannya mampu mengatur aktifitas NF-kB yang berperan dalam meregulasi gen-gen yang mengkode sitokin seperti TNF α dan IL1, molekul adhesin, kemokin, faktor pertumbuhan dan enzim-enzim seperti cyclooxygenase-2 (COX2), dan nitric oxide synthase (iNOS) (Mawarti 2012).

2.2 Gel

Gel merupakan sediaan topikal setengah padat yang nyaman digunakan karena menciptakan lingkungan lembab, dingin dan daya serap yang baik pada kulit

serta mudah dicuci dengan air. Sediaan gel mempunyai kelebihan diantaranya adalah memiliki viskositas dan daya lekat tinggi sehingga tidak mudah mengalir pada permukaan kulit, memiliki sifat tiksotropi sehingga mudah merata bila dioles, tidak meninggalkan bekas, hanya berupa lapisan tipis seperti film saat pemakaian, mudah tercucikan dengan air, dan memberikan sensasi dingin setelah digunakan, mampu berpenetrasi lebih jauh dari krim, sangat baik dipakai untuk area berambut dan lebih disukai secara kosmetika, gel segera mencair jika berkontak dengan kulit dan membentuk satu lapisan dan absorpsinya pada kulit lebih baik daripada krim (Sidiq dan Apriliyanti, 2018). Gel harus dapat memberikan bentuk padatan yang baik selama penyimpanan tapi dapat rusak segera ketika sediaan diberikan kekuatan atau daya yang disebabkan oleh pengocokan dalam botol, pemerasan tube, atau selama penggunaan topikal. Karakteristik gel harus disesuaikan dengan tujuan penggunaan sediaan yang diharapkan (Lachman dkk. 2008). Menurut Lieberman dkk. (1998) Gel memiliki sifat yaitu :

- a. Dapat mengembang karena komponen pembentuk gel mengabsorpsi larutan sehingga volume bertambah
- b. Sineresis, yaitu proses yang terjadi akibat kontraksi dalam masa gel
- c. Bentuk struktur gel resisten terhadap perubahan atau deformasi aliran viskoelastis hal ini bergantung pada komponen pembentuk gel.

2.3 *Traumatic Ulcer*

Traumatic ulcer merupakan suatu lesi yang biasanya disebabkan oleh gigitan, trauma oleh pemakaian gigi tiruan atau trauma kimia. *Traumatic ulcer* dapat timbul di tempat rawan trauma seperti bibir, mukosa bukal atau berdekatan dengan sayap gigi tiruan. Gambaran *traumatic ulcer* yaitu memiliki lapisan serat

fibrin berwarna abu-abu kekuningan dan dikelilingi oleh margin berwarna kemerahan, terjadi suatu peradangan, pembengkakan dan eritema yang bervariasi, tergantung pada penyebab trauma (Regezi dkk. 2017). Pada *traumatic ulcer* tidak ditemui adanya indurasi kecuali pada bekas luka yang berulang oleh karena trauma. Ulkus ini dapat berukuran besar yang disebabkan oleh gigitan setelah anestesi lokal gigi (Gambar. 2.2). Trauma gigitan dapat menghasilkan dua ulkus kecil yang berdekatan katup gigi antagonis atas dan bawah yang serasi. Trauma kimia biasanya disebabkan secara tidak sengaja atau iatrogenik pada saat dilakukan etsa, hipoklorit, dan perak nitrat merupakan beberapa zat kaustik yang digunakan dalam kedokteran gigi yang dapat menyebabkan ulkus mukosa setelah waktu kontak yang terkadang cukup singkat. *Traumatic ulcer* dapat sembuh dalam beberapa hari setelah eliminasi penyebab terjadinya ulkus. Jika ulkus bertahan selama lebih dari 10 hari tanpa pengurangan ukuran dan gejala, atau ada penyebab lain kecurigaan terhadap penyebabnya, maka biopsi harus dilakukan untuk mengetahui jenis lesi merupakan *traumatic ulcer* atau penyakit lain (Cawson 2017).



Gambar 2. 2. *Traumatic ulcer* oleh gigitan setelah anestesi lokal gigi (Cawson 2017).

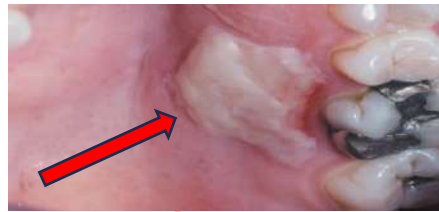
2.3.1 Etiologi *Traumatic Ulcer*

Traumatic ulcer dapat disebabkan oleh trauma fisik atau trauma kimia. Trauma fisik bisa didapat dari trauma mekanis, thermal atau elektrik. Trauma kimia bisa didapat dari iritasi kimiawi pada mukosa mulut, sehingga dapat menimbulkan ulserasi. *Traumatic ulcer* dapat dibagi menjadi 2 yaitu (Philipone dan Yoon 2017):

a. Trauma Fisik

Trauma fisik bisa didapat dari trauma mekanis, thermal atau elektrik. Trauma mekanis dapat disebabkan oleh sikat gigi yang terlalu keras yang dapat dilihat pada attached gingiva pada regio gigi *caninus* dan premolar maksila, kawat ortodontik, gigi yang tajam, tambalan yang kurang sempurna atau tambalan kasar, trauma dari alat-alat kedokteran gigi yang disebabkan oleh kelalaian dokter gigi, gigi tiruan yang kurang baik, penempatan gigi tiruan serta instrumen dental kurang tepat, kebiasaan buruk seperti mengigit bibir atau menggigit pipi, dan iritasi dari makanan yang tajam dan keras (Neville dkk. 2016). *Traumatic ulcer* yang disebabkan secara mekanis juga disebabkan oleh penggunaan *cotton roll* yang merupakan instrumen dental. *Traumatic ulcer* terjadi saat *cotton roll* kering ditempatkan dokter gigi dan diambil secara kasar, sehingga mukosa yang dibawahnya ikut terangkat (Philipone dan Yoon 2017). Trauma termal atau elektrik disebabkan oleh makanan atau minuman yang terlalu panas (Gambar 2.3). Trauma elektrik yang dapat disebabkan oleh arus galvanis dari tambalan logam. Selain itu dapat disebabkan oleh karena adanya kontak luka bakar memerlukan area perantara yang baik dan melibatkan arus listrik

melewati tubuh dari titik kontak ke area perantara. Kebanyakan elektrik penyebab *traumatic ulcer* pada rongga mulut adalah tipe busur dan air liur bertindak sebagai mediator medium dan listrik busur mengalir dari sumber listrik ke mulut. Pada *traumatic ulcer* diakibatkan oleh termal dalam rongga mulut timbul dari konsumsi makanan atau minuman panas (Neville dkk. 2016).



Gambar 2. 3. Trauma thermal pada palatum keras posterior kiri (Neville dkk. 2016).

b. Trauma Kimia

Penyebab *traumatic ulcer* juga bisa didapat dari trauma kimia. Iritasi kimiawi pada mukosa mulut dapat menimbulkan ulserasi. Penyebab umum dari ulser jenis ini adalah penggunaan zat kimia atau tablet aspirin, hydrogen peroksida, silver nitrat, fenol di dalam rongga mulut atau krim sakit gigi yang diletakkan pada gigi-gigi yang sakit atau di bawah protesa yang tidak nyaman (Neville dkk. 2016). Penggunaan zat kimia tersebut dapat menyebabkan membran mukosa rongga mulut menjadi rusak (Gambar 2.4) (Glick 2015).



Gambar 2. 4. Trauma kimia akibat luka (Neville dkk. 2016).

2.3.2 Gambaran Klinis *Traumatic Ulcer*

Gambaran klinis ulser traumatik bervariasi dan sebagian besar penyebab dan efeknya dapat ditentukan dengan anamnesis dan pemeriksaan klinis yang menyeluruh. Meskipun biopsi pada lesi tersebut tidak diperlukan namun pemeriksaan histologis dapat dilakukan sebagai pemeriksaan penunjang (Umayah dan Sidiqa 2021). Biasanya *traumatic ulcer* mempunyai gambaran khas berupa ulser tunggal dengan batas yang tidak teratur, tampak sedikit cekung tidak ada indurasi, jika dipalpasi terasa lunak dan sakit. Pada bagian tengah ulser biasanya berwarna kuning-kekuningan, dengan batas yang tegas dan adanya membrane fibrino purulen. Sedangkan di perifer lesi pada awalnya terdapat daerah eritematous, kemudian perlahan-lahan warnanya menjadi lebih muda karena proses keratinisasi (Gambar 2.5). Rasa sakit pada ulser biasanya timbul terutama saat memakan makanan yang panas, pedas, atau asin. Mukosa yang rusak karena bahan kimia, seperti terasa *burn sensation* oleh aspirin, lapisan epitel mukosanya menjadi nekrosis dengan gambaran plak berwarna putih. Kemudian epitel yang mengalami nekrosis ini mengelupas dan meninggalkan daerah ulserasi. *Traumatic ulcer* yang disebabkan oleh bahan kimia bentuk lesinya memiliki batas yang tidak jelas. Lokasi, ukuran, dan bentuk lesi tergantung trauma yang menjadi penyebab (Philipone dan Yoon 2017).



Gambar 2. 5. *Traumatic ulcer* pada lateral lidah yang disebabkan oleh terkena ujung gigi yang tajam (Waal 2016).

Secara simptomatik, gambaran yang paling sering berupa ulser tunggal dan sakit dengan permukaan lesi halus, berwarna putih kekuningan atau merah, dengan tepi eritem tipis. Ulser biasanya lunak pada palpasi, dan sembuh tanpa berbekas dalam 6-10 hari, secara spontan atau setelah menghilangkan penyebab. *Traumatic ulcer* muncul sebagai ulserasi akut dan nekrosis mukosa dengan riwayat cedera sebelumnya yang jelas. tingkat ulserasi tergantung pada agen yang terlibat dan tergantung pada aktivitas yang terlibat. Luka bakar khususnya disebabkan oleh panas yang tinggi umumnya cukup luas, melibatkan bibir, dan umumnya terlihat pada anak kecil dan balita (Philipone dan Yoon 2017). Luka bakar akibat makanan dan minuman panas umumnya kecil dan terlokalisasi pada mukosa palatal keras atau bibir dan biasanya terlihat pada remaja dan dewasa (Gambar 2.6)(Glick 2015).

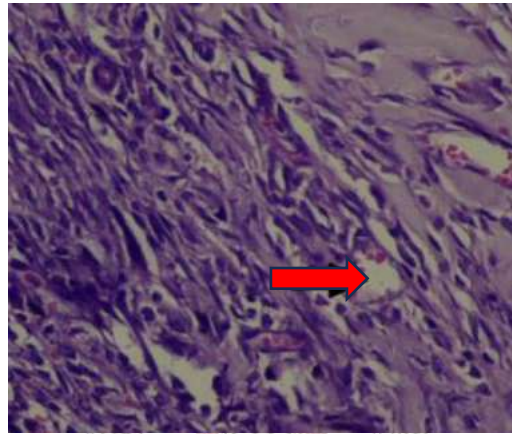


Gambar 2. 6. *Traumatic ulcer* akibat makanan dan minuman panas (Glick 2015).

2.3.3 Gambaran Histopatologi *Traumatic Ulcer*

Secara histopatologi, epitelium dapat memperlihatkan hiperkeratosis. Pada jaringan ikat di bawahnya terdapat jaringan granulasi dengan infiltrasi neutrofil, limfosit, histiosit, dan kadang sel plasma (Gambar 2.7). Lesi ini akan sembuh alam beberapa minggu setelah stimulus dihilangkan. Ulser kecil tidak akan meninggalkan bekas(Regezi dkk. 2017). ulkus ditutupi oleh eksudat atau membran fibrinopurulen yang sangat tebal. Epitel yang berbatasan langsung akan sering menunjukkan pseudoepitheliomatous hyperplasia, sedangkan dasar ulkus

mengandung jaringan granulasi. Jaringan granulasi menunjukkan proliferasi endotel dengan investasi yang kaya oleh sel-sel inflamasi, termasuk limfosit, histiosit, neutrofil, eosinofil, dan bahkan sel plasma. Peradangan dapat meluas ke bundel otot di bawahnya (Thompson 2011).



Gambar 2. 7. Gambaran histologi *traumatic ulcer* (Kusuma dkk. 2023).

2.3.4 Klasifikasi *Traumatic Ulcer*

Traumatic ulcer secara klinis dapat dibedakan menjadi yaitu :

a. *Traumatic Ulcer* Akut

Traumatic ulcer akut adalah Ulser akut merupakan ulser yang menetap tidak lebih dari 3 minggu dan menimbulkan rasa sakit. Ulser akut mengalami perbaikan secara spontan atau setelah diobati dengan perawatan non-bedah (Naution dan Setiadhi 2019). Bentuk ulser tidak spesifik sangat tergantung dari penyebabnya dan memiliki dasar putih kekuningan dibatasi margin eritema. *Traumatic ulcer* akut memiliki gambaran lesi yang menyerupai lesi stomatitis aftosa rekuren sedangkan ulser kronis biasanya tidak sakit atau adanya rasa sakit ringan dan terkadang pasien tidak mengetahui penyebab trauma. Pada ulser terlihat dasar putih kekuningan dan terdapat indurasi pada bagian margin. Penyembuhan akan terhambat

jika masih terdapat iritasi di mukosa. Secara klinis lesi tersebut terlihat seperti karsinoma sel skuamosa oral dan ulser infeksius (Gambar 2.8). Gambaran histopatologi ulser akut menunjukkan pada permukaan ulser terdapat jaringan fibrin dan banyak neutrofil. Dasar ulser mengandung kapiler yang mengalami dilatasi dan jaringan granulasi. Regenerasi epitel dimulai dari margin ulser, dengan sel epitel yang berproliferasi bergerak diantara dasar jaringan granulasi dan fibrin (Regezi dkk. 2017).



Gambar 2. 8. *Traumatic ulcer* akut (Waal 2016).

b. *Traumatic Ulcer* Kronis

Traumatic ulcer kronis pada bagian dasarnya terdapat jaringan granulasi dan jaringan parut fibrosis (Gambar 2.9). Regenerasi epitel akan terhambat jika masih terdapat iritasi pada daerah tersebut (Herawati dan Dwiarie 2019). *Traumatic ulcer* akan sembuh tanpa bekas luka dalam 7-10 hari, setelah menghilangkan faktor penyebabnya. *Traumatic ulcer* yang masih terjadi lebih dari 10-12 hari, harus dilakukan biopsi untuk mencegah terjadinya kanker. Penegakan diagnosis dapat dilakukan melalui anamnesis, gambaran klinis dari lesi dan mengidentifikasi faktor etiologi trauma (Regezi dkk. 2017).



Gambar 2. 9. *Traumatic ulcer* kronis (Regezi dkk. 2017).

2.3.5 Fase Penyembuhan

Penyembuhan ulkus merupakan proses yang kompleks dan berkesinambungan karena terjadinya penggabungan respon vaskuler, senyawa kimia sebagai mediator dan aktivitas seluler. Fase-fase dalam penyembuhan *traumatic ulcer* dapat dibagi menjadi tiga fase yaitu:

a. Fase Inflamasi Awal (Hemostasis)

Pada fase awal setelah terjadi luka, terjadi fase hemostasis dimana pembuluh darah yang terputus pada luka akan mengalami reaksi vasokonstriksi untuk memulihkan aliran darah serta inflamasi untuk membuang jaringan rusak dan mencegah infeksi bakteri (Primadina dkk. 2019). Tahap ini dimulai seketika saat terjadi luka, platelet akan berusaha menjaga hemostasis tubuh dengan cara saling berikatan satu dengan yang lain untuk menutupi luka sehingga aliran darah terhenti. Platelet juga melepaskan fibrinogen yang akan membentuk benang-benang fibrin. Selama proses ini platelet akan degranulasi dan melepaskan sinyal kimiawi yang disebut sitokin seperti *platelet-derived growth factor* (PDGF) dan *transforming growth factor- β* (TGF- β). *Platelet-derived growth factor* adalah sitokin yang potent dengan berbagai macam fungsi, termasuk sebagai kemotraktan untuk neutrofil yang merupakan salah satu sel

dominan pada fase inflamasi. Keberadaan neutrofil pada area luka menandai bahwa proses penyembuhan luka memasuki tahap selanjutnya, yaitu tahap inflamasi (Lorentz dan Longaker 2006).

b. Fase Inflamasi Akhir (*Lag Phase*)

Berbagai mediator inflamasi yakni prostaglandin, interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), TGF- β dan produk degradasi bakteri seperti lipopolisakarida (LPS) akan menarik lebih banyak neutrofil untuk menginfiltrasi matriks fibrin dan mengisi kavitas luka. Neutrofil akan memasuki area luka dan membersihkannya dari benda asing, bakteri dan sel mati melalui proses fagositosis (Primadina dkk. 2019). Neutrofil pada umumnya ditemukan pada 2 hari pertama dari luka, keberadaan neutrofil yang berkepanjangan menyebabkan konversi luka akut menjadi luka kronis yang tak kunjung sembuh. Sel mast merupakan sel lain yang berperan dalam fase ini dimana sel mast akan melepas granul berisi enzim, histamin dan amin aktif lain untuk membuat pembuluh darah sekitar menjadi vasodilatasi sehingga dapat dilalui sel mononuklear untuk masuk ke area luka (Neville dkk. 2016).

Setelah 48 jam sejak terjadinya luka, makrofag akan masuk ke area luka dan melepaskan faktor pertumbuhan dan sitokin yang menstimulasi proliferasi fibroblas, sekresi kolagen dan neovaskularisasi sehingga mempercepat formasi jaringan granulasi. Sel makrofag ini memiliki kemampuan fagositosis yang sangat tinggi untuk memfagositosis sel yang rusak, neutrofil berisi bakteri, matriks yang rusak, debris asing dan bakteri yang masih terdapat pada area luka. Kehadiran makrofag merupakan

penanda akan berakhirnya fase inflamasi dan mendekati awal fase proliferasi, jika produksi enzim cyclooxygenase (COX) secara terus menerus meningkat maka akan menyebabkan bertambahnya stimuli terhadap makrofag dalam menghasilkan sitokin proinflamasi IL-1 β . Peningkatan produksi sitokin ini akan menambah produksi faktor adhesi terhadap PMN untuk infiltrasi ke dalam area luka (Neville dkk. 2016).

c. Fase Proliferasi

Fase proliferasi dimulai pada hari ketiga setelah cedera dan berlangsung sekitar 2 minggu yang ditandai dengan migrasi fibroblas dan pengendapan matriks ekstraseluler yang baru disintesis, bertindak sebagai pengganti jaringan sementara yang terdiri dari fibrin dan fibronectin. Sel utama yang menjadi kunci fase proliferasi adalah sel fibroblas. Sel fibroblas merupakan jaringan ikat yang mensintesis kolagen, intraseluler lainnya serta growth factors yang dapat menginduksi angiogenesis, proliferasi endotel dan migrasi sel endotel. Proliferasi ditandai dengan adanya migrasi fibroblas dan deposisi matriks ekstraseluler baru. Sel-sel inflamasi dan trombosit melepaskan faktor-faktor seperti TGF- β dan PDGF, yang menyebabkan fibroblas bermigrasi ke daerah luka. Fibroblas pertama kali muncul di luka pada hari ketiga setelah cedera dan akan berproliferasi serta menghasilkan matriks protein hyaluronan, fibronectin, proteoglikan dan prokolagen tipe 1 dan prokolagen tipe 3 (Primadina dkk. 2019). Fibroblas memainkan peran penting dalam pembentukan jaringan granulasi. Jaringan granulasi mulai terbentuk sekitar empat hari setelah terjadi luka. Komponen utama dari jaringan granulasi adalah kolagen. Kolagen tipe III adalah kolagen yang

dominan, disintesis oleh fibroblas di jaringan granulasi selama tahap awal perbaikan. Jaringan granulasi terbentuk melalui peningkatan proliferasi fibroblastik, biosintesis kolagen, elastis, produksi faktor chemotactic dan IFN-beta oleh fibroblas (Neville dkk. 2016).

d. Fase Remodeling

Fase terakhir dalam penyembuhan luka adalah fase maturasi atau remodeling yang ditandai keseimbangan antara proses pembentukan dan degradasi kolagen. Ini dimulai dua sampai tiga minggu setelah timbulnya lesi dan dapat bertahan satu tahun atau lebih (Primadina dkk. 2019). Tujuan dari tahap remodeling adalah untuk mencapai kekuatan tarik maksimum melalui reorganisasi, degradasi dan resintesis dari matriks ekstraseluler. Proses remodeling akan meningkatkan kekuatan tahanan luka secara drastis. Proses ini didasari pergantian dari kolagen tipe III menjadi kolagen tipe I. Peningkatan kekuatan terjadi secara signifikan pada minggu ke tiga hingga minggu ke enam setelah luka. Sepanjang remodeling, ada pengurangan asam hialuronic dan fibronectin yang terdegradasi oleh sel dan plasmatic metalloproteinase (Neville dkk. 2016).

2.3.6 Perawatan *Traumatic Ulcer*

Perawatan yang dapat dilakukan yaitu pada lesi yang lebih kecil disebabkan oleh panas atau kimiawi yang tidak terlalu parah sehingga cedera dapat sembuh dengan sendirinya setelah iritan dihilangkan. Kontrol nyeri dapat dicapai dengan anestesi topikal seperti lidokain kental, steroid topikal atau steroid intra-lesi. Obat yang dapat digunakan untuk merawat *traumatic ulcer* banyak jenisnya, namun penggunaan steroid atau kortikosteroid seperti triamcinolone acetonide 0,1%, salep

hidrokortisone asetat 1% dan salep betamethasone dipropionate 0,05% dalam perawatan *traumatic ulcer* umumnya lebih sering dipilih sebagai pilihan utama (Neville dkk. 2016).

Triamcinolone acetonide merupakan obat anti inflamasi turunan prednisolone terflourinasi dan dianggap sebagai glukokortikoid perantara. Obat ini efektif dalam pengobatan penyakit kulit, asma dan rhinitis alergi dan digunakan dalam mengurangi tanda-tanda dan gejala banyak kondisi radang mulut. Triamcinolone acetonide mempunyai keunggulan dibanding steroid lain karena potensinya lemah tetapi mempunyai komponen asetonid yang memudahkan penetrasi ke jaringan dan menguntungkan bila dipakai secara topikal. Selain itu, triamcinolone acetonide memiliki potensi yang lemah sebagai efek yang merugikan dari steroid seperti terjadinya infeksi, kandidiasis, mulut dan tenggorokan kering bisa dikurangi. Triamcinolone acetonide memakai pengawet metilparaben dan propil paraben yang bersifat antibakteri, antijamur dan sudah biasa dipakai untuk pengawet makanan, minuman, dan obat-obatan (Sari dkk. 2020). Triamcinolone acetonide dapat menekan ekspresi gen IL-1 β dengan menghambat transkripsi, yaitu proses di mana informasi genetik dari DNA diubah menjadi mRNA, yang nantinya akan diubah menjadi protein IL-1 β sehingga produksi IL-1 β berkurang. Obat ini dapat menghambat aktivitas sel-sel imun, seperti makrofag dan sel T yang berperan dalam pelepasan IL-1 β dengan mengurangi aktivitas sel-sel tersebut, produksi dan pelepasan IL-1 β menjadi berkurang. Triamcinolone acetonide juga dapat menghambat aktivitas faktor transkripsi NF- κ B, yang memainkan peran penting dalam mengatur ekspresi gen IL-1 β dengan menghambat NF- κ B, produksi IL-1 β menjadi tereduksi (Dedy 2022).

Dalam menghindari *reinjury* juga penting, dan ini dapat dilakukan dengan melakukan konseling pasien tentang bagaimana penghindaran penggunaan zat kaustik dan menjelaskan mengenai penggunaan obat yang benar. Dokter gigi juga harus lebih banyak sadar dalam mengambil tindakan perlindungan saat menggunakan zat kaustik dan instrumen panas. Luka bakar elektrik umumnya dalam dan lebih luas, dan penyembuhan sering mengakibatkan jaringan parut dan kontraktur. Jika sudut mulut yang terlibat, sehingga mikrostomia dapat terjadi. Anak-anak mendapat manfaat dari penggunaan pencegahan mikrostomia perangkat selama masa penyembuhan ini, meskipun koreksi bedah mungkin masih diperlukan untuk mengembalikan fungsi dan estetika. Antibiotik mungkin diperlukan untuk mencegah infeksi sekunder karena luka bakar ini seringkali membutuhkan waktu beberapa minggu untuk sembuh. Necrotizing sialometaplasia sembuh dengan sendirinya sedangkan ulkus asal vaskulitik umumnya akan memerlukan pengobatan dengan kortikosteroid sistemik (Glick 2015).

2.4 Interleukin-1 β

Peran makrofag sangat penting dalam proses penyembuhan luka. Makrofag akan menghasilkan berbagai macam sitokin, salah satunya ialah IL-1 dan TNF- α . Kedua sitokin tersebut adalah sitokin penting dalam proses penyembuhan luka. Makrofag juga melepas faktor pertumbuhan dan substansi lain untuk mengawali dan mempercepat pembentukan formasi jaringan granulasi. Zat yang berfungsi sebagai transmittor interseluler ini secara keseluruhan disebut sitokin, (Pramono dkk. 2016). Dalam beberapa penelitian menjelaskan bahwa penyembuhan luka pada proses proliferasi yaitu deposisi kolagen dan elastin serta angiogenesis ditingkatkan oleh IL-1 dan TNF- α , (Tennant 2013).

IL-1 merupakan salah satu jenis sitokin yang jalur persinyalannya dikaitkan dengan aktivasi alfa kaskade dan karakteristik kekebalan bawaan seperti Tol Like Reseptor (TLR). Beberapa sumber membagi IL menjadi dua bentuk, IL-1 α dan IL-1 β , dan sinyal melalui reseptor kompleks IL-1R1 dan Interleukin Receptor Accessory Protein (IL-1RacP), (IL-1R3), yang memiliki domain Toll Interleukin Receptor (TIR) yang mengakibatkan aktivasi klasik Kaskade nuclear factor kappa-light-chain- enhancer of activated B cells NF- κ B dan kinase A-Mitogen Activated Protein (MAP) (Giri dkk. 2021).

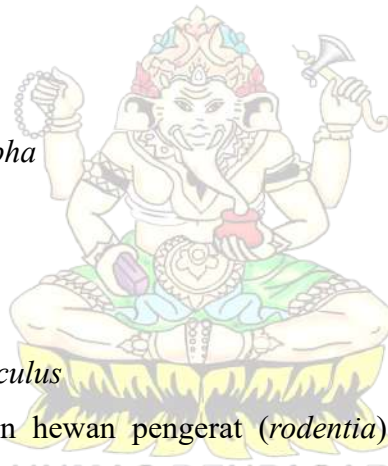
Interleukin-1 α dan IL-1 β bersifat agonis menimbulkan reaksi radang atau disebut sitokin proinflamasi. Interleukin-1 *receptor antagonist* bersifat menghambat efek biologis IL-1 atau disebut sitokin antiinflamasi. IL-1 β merupakan sitokin yang diiris oleh ICE, dan berperan di dalam aktivitas seluler seperti proliferasi, diferensiasi dan apoptosis. Induksi COX-2 pada sitokin ini di dalam sistem saraf pusat ditemukan sebagai penyebab hipersensitivitas yang memberikan rasa sakit. IL-1 β juga dapat meningkatkan pengaturan ekspresi molekul adhesi pada endotel, sehingga memungkinkan peningkatan migrasi limfosit dan neutrofil menuju area inflamasi secara berlebihan (Gallenga dkk. 2019). Senyawa flavonoid diketahui memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi dengan menurunkan ekspresi IL-1 (Interleukin-1) dan TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α) serta mempercepat peralihan dari respon inflamasi ke anti- inflamasi yang mendorong penyembuhan luka (Giri dkk. 2021).

2.5 Mencit (*Mus musculus*)

Mencit merupakan hewan yang sering dijadikan sebagai hewan percobaan. Mencit termasuk hewan menyusui yang mempunyai peranan penting dalam

kehidupan manusia baik bersifat menguntungkan terutama dalam hal penggunaannya sebagai hewan percobaan di laboratorium, maupun bersifat merugikan yaitu dalam hal posisinya sebagai hama pada komoditas pertanian, hewan pengganggu di rumah dan gudang serta penyebab dan penular dari beberapa penyakit pada manusia (Putri 2016). Secara taksonomi mencit diklasifikasikan sebagai berikut (Nugroho, 2018):

Kingdom : *Animalia*
Filum : *Chordata*
Sub filum : *Vertebrata*
Class : *Mamalia*
Sub class : *Theria*
Ordo : *Rodentia*
Sub ordo : *Myomorpha*
Family : *Muridae*
Sub family : *Murinae*
Genus : *Mus*
Species : *Mus musculus*



Mencit merupakan hewan pengerat (*rodentia*) yang memiliki beberapa keunggulan, yaitu cepat berkembang biak, mudah dipelihara dalam jumlah banyak, murah dari segi biaya, variasi genetiknya cukup besar serta sifat anatomis dan fisiologisnya terkarakterisasi dengan baik. Mencit hidup dalam daerah yang cukup luas penyebarannya mulai dari iklim dingin, sedang maupun panas dan hidup terus menerus dalam kandang atau secara bebas sebagai hewan liar. Mencit mempunyai ciri dengan tekstur rambut lembut dan halus, bentuk hidung kerucut, bentuk badan silindris, warna badan putih (Gambar 2.10), habitat di rumah, gudang dan sawah, bobot tubuh 8-30 gram (Listyorini 2012).



Gambar 2. 10. Mencit (*Mus musculus*) (Rubiyani 2011)

