

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kesehatan rongga mulut merupakan salah satu hal yang penting dalam menunjang kesehatan umum, karena rongga mulut berfungsi sebagai jalan masuknya makanan dan minuman, dimana rongga mulut merupakan tempat yang sangat rentan dan sering mengalami infeksi atau peradangan karena merupakan pintu utama masuknya agen berbahaya seperti mikroorganisme. Hal tersebut menyebabkan berbagai penyakit bersarang didalam bagian tubuh. Penyakit mulut dapat menyerang siapa saja tanpa memandang usia atau jenis kelamin, namun tidak sedikit orang yang mengabaikan kesehatan rongga mulut, padahal jika gangguan tersebut diabaikan dapat menyebabkan gangguan yang serius.

Rongga mulut adalah tempat yang sangat rentan terjadinya iritasi atau trauma. Strukturnya sebagian besar dilindungi oleh jaringan lunak yang bisa menyebabkan terjadinya luka atau ulserasi. Trauma merupakan salah satu penyebab terjadinya ulserasi pada rongga mulut dan ulser ini dikenal sebagai traumatik ulser. Prevalensinya bervariasi di beberapa negara yaitu antara 3% sampai 24%. Traumatik ulser terjadi umumnya karena tergigit pada saat makan, tertusuk sikat gigi, adanya gigi atau geligi tiruan yang tajam atau terkena makanan yang panas bahkan dapat terjadi karena obat yang digunakan pada perawatan gigi juga akibat penggunaan alat ortodontik (Tosum dkk. 2019). Secara garis besar trauma tersebut dapat diklasifikasikan menjadi beberapa tipe yaitu trauma mekanis, termal, elektrik

dan kimiawi. Pada rongga mulut traumatik ulser dapat ditemukannya baik pada mukosa berkeratin seperti gingiva palatum dan lidah maupun mukosa tidak berkeratin seperti mukosa labial bawah, mukosa bukal dan dasar mulut (Regise dkk. 2017).

Gambaran histopatologi ulser terdiri dari jaringan granulasi yang mengandung sel inflamasi seperti limfosit, histiosit, neutrophil, dan sel plasma. Secara histopatologi ulkus traumatik kehilangan permukaan epitel yang akan diganti jaringan fibrin yang mengandung neutrofil hal ini merupakan tanda terjadinya inflamasi yang menyebabkan permukaan epitel mukosa tipis sehingga pada proses penyembuhan terjadi penebalan epitel pada ulser, ulser ditutupi oleh eksudat fibrinous dengan jaringan granulasi yang mendasari diarea yang sama serta terdapat infiltrat limfosit. Regenerasi epitel dimulai pada tepi ulser, dengan sel-sel yang berproliferasi bergerak di atas dasar jaringan granulasi dan terjadi pembekuan fibrin (Regesi dkk. 2017).

Penegakan diagnosis ulser yang tepat dapat mempermudah tenaga kesehatan dalam pemberian terapi yang sesuai sehingga meminimalkan ulser agar tidak berkembang menjadi semakin parah. Lesi ulser traumatik dapat sembuh dengan sendirinya dalam waktu 10 hingga 14 hari (Violeta dkk. 2020). Masyarakat sering menggunakan obat kumur untuk mengurangi jumlah bakteri, menghilangkan bau mulut, serta untuk mencegah sariawan. Penanganan ulser traumatik yang utama adalah menghilangkan penyebab trauma dan pemberian obat antiinflamasi, seperti kortikosteroid topikal dan intralesi, juga anestetikum lokal (Herawati dkk. 2019).

Penggunaan bahan alami untuk pengobatan merupakan langkah untuk memanfaatkan sumber daya secara maksimal, terutama sumber daya disekitar

lingkungan kita. Selain itu juga, pengobatan herbal dinilai lebih aman dibandingkan dengan obat sintetik karena memiliki efek samping yang relatif lebih kecil (Sari 2016). Bahan alam yang banyak ditemui di pekarangan rumah dan bahkan dapat tumbuh liar salah satunya adalah daun sirih hijau (*Piper betle* L.). Secara tradisional, daun sirih sudah digunakan sejak zaman dahulu sebagai tanaman obat dalam kebutuhan sehari-hari. Secara empiris juga daun sirih hijau (*Piper betle* L.) telah terbukti efektif sebagai obat kumur yang dapat mengobati sariawan atau sebagai antiseptik sebagai penyembuh luka (Trisnaningtyas 2010).

Makrofag merupakan sel radang yang berperan penting pada proses penyembuhan luka dan bertugas membersihkan debris ekstra-seluler, fibrin dan benda asing pada luka. Peran makrofag sangat penting karena fungsinya selain membersihkan debris ekstraselular dan bahan patogen, juga mengeluarkan faktor-faktor pertumbuhan yang diperlukan dalam penyembuhan luka (Kumar dkk.2010).

Berdasarkan uraian diatas, penulis tertarik untuk melakukan penelitian tentang “Efektifitas Ekstrak Daun Sirih (*Piper Betle* L.) Terhadap Peningkatan jumlah makrofag Traumatik Ulser Pada Mencit Jantan. Maka dari itu penelitian ini penting dilakukan agar masyarakat lebih mudah menjangkau dan memanfaatkan daun sirih sebagai obat alami yang dapat mengurangi traumatik ulser.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian diatas dapat dirumuskan masalah yaitu bagaimana efektivitas ekstrak daun sirih (*Piper Betle L.*) terhadap peningkatan jumlah makrofag traumatik ulser pada mencit jantan.

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah di atas, tujuan penelitian ini yaitu sebagai berikut:

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui efektivitas ekstrak daun sirih (*Piper Betle L.*) terhadap peningkatan jumlah makrofag traumatik ulser pada mencit jantan.

1.3.2 Tujuan Khusus

Untuk mengidentifikasi efektivitas ekstrak daun sirih (*Piper Betle L.*) terhadap peningkatan jumlah makrofag traumatik ulser pada mencit jantan.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat berupa:

1.4.1 Manfaat Akademik

Memberikan informasi tambahan untuk masyarakat dan mahasiswa kedokteran gigi dalam penggunaan ekstrak daun sirih sebagai alternatif pengobatan terhadap traumatik ulser.

1.4.2 Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat dan pengetahuan bagi masyarakat mengenai ekstrak daun sirih terhadap peningkatan jumlah makrofag traumatik ulser.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Traumatik Ulser

2.1.1 Definisi

Traumatik ulser adalah suatu kelainan pada mukosa rongga mulut yang ditandai dengan hilangnya seluruh ketebalan epitelium dan terbukanya jaringan mukosa dibawahnya yang disebabkan oleh suatu trauma yang besarnya melebihi kemampuan jaringan untuk menerima, kerusakan dapat bersifat reversibel atau ireversibel (Prehananto dkk. 2021). Prevalensi terjadinya ulser dari populasi dunia sebesar 25% dengan trauma merupakan salah satu penyebab yang paling sering terjadi (Manoppo dkk. 2013). Prevalensi terjadinya *ulser* dalam rongga mulut masyarakat Indonesia menurut penelitian Langkir, dkk Cukup tinggi yang mengalami lesi traumatik pada 29 subjek penelitian di Kabupaten Minahasa yaitu sebesar 96,6%. Ciri-ciri traumatik ulser adalah bentuk menyerupai kawah dengan eksudat fibrinous tergantung level trauma tersebut (Delong dkk. 2012). Lesi sekunder berbentuk bulat bagian tengah berwarna kuning dikelilingi warna putih dengan tepi eritema (Wulandari dkk. 2015).

2.1.2 Klasifikasi

Berdasarkan etiologinya, traumatik ulser dapat dibedakan menjadi:

a. Traumatik ulser mekanis

Trauma mekanik ini dapat terjadi karena makanan yang tajam, tergigit ketika mengunyah, menggosok gigi yang terlalu keras, tergigit ketika berbicara atau saat tidur (Neville dkk. 2009). Sedangkan menurut Greenberg (2008), ulkus

traumatik yang disebabkan trauma mekanik juga bisa disebabkan oleh maloklusi, gigi tiruan yang tidak sesuai, kebiasaan buruk dan *oral piercings*. Dalam perawatan gigi juga bisa terjadi trauma mekanik yang tidak disengaja seperti pengangkatan *cotton rolls*, tekanan saliva *ejector* yang tinggi atau instrumen bur yang mengenai jaringan lunak. Ulser traumatik yang mengenai daerah anterior lidah dari bayi dengan *natal teeth* disebut *Riga-Fede* (Regezi dkk, 2008)



Gambar 2.1 Traumatik ulser akibat tergigit.
(Fitzpatrick dkk. 2019)

b. Ulser traumatik elektrik

Trauma elektrik sering terjadi pada anak kecil atau balita yang mengunyah kabel listrik. Luka bakar yang disebabkan karena panas yang tinggi umumnya melibatkan daerah cukup luas meliputi daerah bibir hingga komisura, hangus dengan daerah kekuningan, dapat disertai pendarahan dan edema dalam beberapa jam hingga terbentuk jaringan nekrosis dan sembuh dengan membentuk jaringan parut (Greenberg 2008; Regezi dkk. 2008).



Gambar 2.2 Traumatik ulser akibat trauma elektrik
(Neville dkk. 2009).

c. Traumatik ulser termal

Trauma termal ini sering ditemukan pada palatum akibat mengonsumsi makanan atau minuman yang sangat panas seperti pizza dan kopi (Greenberg 2008). Trauma Termal akibat iatrogenik juga bisa terjadi misalnya seperti penggunaan bahan malam, hidrokoloid atau bahan lainnya. Lesi akibat trauma termal umumnya mengenai daerah lengkung palatal dan bagian anterior lidah (Regezi dkk. 2008). Menurut Regezi dkk. menyebutkan bahwa traumatik ulser dapat dibedakan menjadi 2 macam berdasarkan perjalanan penyakitnya, yaitu:



Gambar 2.3 Traumatik ulser akibat makanan panas
(Neville dkk. 2009).

1) Traumatik ulser akut

Ciri-ciri:

- a) Nyeri.
- b) Kemerahan dan pembengkakan.
- c) Memiliki dasar kekuningan dengan halo eritema.
- d) Ada riwayat trauma sebelumnya.
- e) Sembuh dalam kurun waktu 7-10 hari setelah faktor penyebabnya dihilangkan.



Gambar 2.4 Traumatik ulser akut
(Regezi dkk. 2012).

2) Traumatik ulser kronis

Ciri-ciri

- a) Nyeri ringan atau tidak nyeri sama sekali.
- b) Dasar kekuningan dengan tepi yang mengalami peninggian.
- c) Penyembuhannya lama jika teriritasi, khususnya jika terjadi di lidah.
- d) Gambaran klinisnya mirip dengan karsinoma atau ulser karena infeksi.
- e) Dapat disebabkan karena terdapat sisi yang tajam pada gigi, restorasi, dan alat kedokteran gigi seperti gigi tiruan (Regezi dkk. 2012).



Gambar 2.5 Traumatik ulser kronis (Regezi dkk. 2012).

2.1.3 Gambaran Klinis

Traumatik ulser biasanya tampak sebagai lesi tunggal yang nyeri dengan permukaan merah atau putih-kekuningan dan tepi kemerahan, serta memiliki tekstur yang halus. Secara klinis, tampak adanya ulserasi dan nekrosis dari mukosa dengan adanya riwayat trauma. Perluasan dan letak dari ulserasi tergantung dari agen yang menjadi penyebab trauma, intensitas trauma, durasi, serta adanya infeksi pada saat terjadinya trauma (Greenberg dkk. 2008)

2.1.4 Fase Penyembuhan Ulser Traumatik

Proses penyembuhan luka adalah suatu proses transisi yang merupakan proses yang sangat kompleks dalam fisiologis manusia melibatkan berbagai rangkaian reaksi antara sel dengan mediator. Suatu proses penyembuhan biasanya dimulai setelah terjadi luka, tetapi kecepatan penyembuhan dan pembentukan jaringan baru pada luka tergantung pada tipe luka tersebut (Prasetyono 2009).

a. Hemostasis

Respons pertama tubuh dalam menangani adanya perdarahan adalah hemostasis. Pada saat jaringan terluka, pembuluh darah yang terputus pada luka akan menyebabkan pendarahan, reaksi tubuh pertama sekali adalah berusaha

menghentikan pendarahan dengan mengaktifkan faktor koagulasi intrinsik dan ekstrinsik, yang mengarah ke agregasi platelet dan formasi *clot* vasokonstriksi, pengerutan ujung pembuluh darah yang putus (retraksi) dan reaksi haemostasis. Reaksi haemostasis akan terjadi karena darah yang keluar dari kulit yang terluka akan mengalami kontak dengan kolagen dan matriks ekstraseluler, hal ini akan memicu pengeluaran platelet atau dikenal juga dengan trombosit mengekspresi glikoprotein pada membran sel sehingga trombosit tersebut dapat beragregasi menempel satu sama lain dan membentuk massa (*clotting*). Masa ini akan mengisi cekungan luka membentuk matriks provisional sebagai *scaffold* untuk migrasi sel-sel radang pada fase inflamasi. (Landén dkk. 2016).

b. Inflamasi

Fase inflamasi terjadi segera setelah terjadinya luka sampai hari kelima. Proses kontriksi dan retriksi pembuluh darah yang putus disertai dengan reaksi hemostasis berupa agregasi trombosit dan jala fibrin yang melakukan pembekuan darah untuk mencegah kehilangan darah. Tujuan utama fase yaitu untuk menyingkirkan jaringan yang sudah mati, dan pencegahan kolonisasi maupun infeksi oleh agen mikrobial patogen (Gutner 2007). Setelah hemostasis sudah tercapai, sel radang akut serta neutrofil akan menginvasi daerah radang dan menghancurkan semua bakteri. Dengan adanya neutrofil maka dimulai respon peradangan yang ditandai dengan *cardinal symptoms*, yaitu tumor, calor, rubor, dolor dan *functio laesa*.

c. Proliferasi

Fase ini juga disebut dengan fase fibroplasia atau fase granulasi dengan komponen jaringan berupa fibroblas, pembuluh darah baru, sel inflamasi, asam

hialuronat, dan fibronektin yang dapat berlangsung hingga tiga minggu. Fase proliferasi berlangsung mulai hari ke-3 hingga 14 pasca trauma, ditandai dengan pergantian matriks provisional yang didominasi oleh platelet dan makrofag secara bertahap digantikan oleh migrasi sel fibroblast dan deposisi sintesis matriks ekstraseluler (T Velnar 2009). Pada level makroskopis ditandai dengan adanya jaringan granulasi yang kaya akan jaringan pembuluh darah baru, fibroblas, dan makrofag, granulosit, sel endotel dan kolagen yang membentuk matriks ekstraseluler dan neovaskular yang mengisi celah luka dan memberikan *scaffold* adhesi, migrasi, pertumbuhan dan diferensiasi sel. Tujuan fase proliferasi ini adalah untuk membentuk keseimbangan antara pembentukan jaringan parut dan regenerasi jaringan (Landén dkk. 2016).

d. Maturasi atau *remodeling*

Fase maturasi yang merupakan fase akhir dari penyembuhan luka berlangsung setelah fase proliferasi selama 3 minggu hingga 2 tahun dan berfokus pada terbentuknya jaringan skar (jaringan parut bekas luka) yang kekuatannya meningkat dari 15%-20% hingga 80% dibandingkan sebelum adanya luka (Zeng dkk. 2018). Fase maturasi ini berlangsung mulai hari ke-21 hingga sekitar 1 tahun yang bertujuan untuk memaksimalkan kekuatan dan integritas struktural jaringan baru pengisi luka, pertumbuhan epitel dan pembentukan jaringan parut (T Velnar 2009). Segera setelah kavitas luka terisi oleh jaringan granulasi dan proses reepitelialisasi usai, fase ini pun segera dimulai. Pada fase ini terjadi kontraksi dari luka dan *remodeling* kolagen. Kontraksi luka terjadi akibat aktivitas fibroblas yang berdiferensiasi akibat pengaruh sitokin TGF- β menjadi *myofibroblas*, yakni fibroblas yang

mengandung komponen mikrofilamen aktin intraselular. *Myofibroblast* akan mengekspresikan α -SMA (α -Smooth Muscle Action) yang akan membuat luka berkontraksi. Matriks intraselular akan mengalami maturasi dan asam hyaluronat dan fibronektin akan di degradasi (T Velnar 2009).

2.1.5 Penatalaksanaan Traumatik Ulser

Penatalaksanaan ulser traumatikus dilakukan dengan cara mengoreksi dan menghilangkan faktor penyebab yang ada (Apriansari 2012). Biasanya penanganan ulser traumatikus dilakukan dengan cara terapi paliatif (Cawson & Odell 2002). Manajemen terapi ulser traumatikus juga tergantung dari ukuran, durasi dan lokasi. Umumnya pengobatan yang dilakukan dengan pemberian obat yang bersifat farmakologis dan non farmakologis. Terapi non farmakologis yang dapat dilakukan adalah menjaga kebersihan mulut, mengganti obat yang menimbulkan reaksi alergi, mencegah infeksi sekunder dan timbulnya jamur serta mengurangi peradangan (Sunarjo dkk. 2015).

Obat analgesik dan obat anti inflamasi steroid pada terapi ulser traumatikus digunakan untuk mengurangi rasa sakit, sedangkan obat antiseptik berfungsi untuk mengurangi infeksi sekunder. Pengobatan ulser traumatikus ini menggunakan obat golongan antiinflamasi steroid apabila dilakukan dalam jangka waktu panjang akan menyebabkan atrofi sel epitel (Gani dkk. 2015) dan ada beberapa penderita ulser traumatikus yang mengalami hipersensitivitas terhadap komponen obat tersebut (Sunarjo dkk. 2015). Obat kumur antiseptik juga memiliki samping yaitu iritasi pada mukosa rongga mulut, dan mempunyai efek toksikogenik terhadap fibroblas dan leukosit serta menghambat migrasi netrofil dan menurunkan sel monosit (Niedner 2010)

2.1.6 Gambaran Histopatologi *Traumatic Ulser*

Secara histopatologi, epitelium dapat memperlihatkan hiperkeratosis. Pada jaringan ikat di bawahnya terdapat jaringan granulasi dengan infiltrasi neutrofil, limfosit, histiosit, dan kadang sel plasma. Lesi ini akan sembuh alam beberapa minggu setelah stimulus dihilangkan. Ulser kecil tidak akan meninggalkan bekas. Pada gambaran mikroskopik, daerah permukaan ulserasi ditutupi oleh membran fibrinopurulent yang terdiri dari sel inflamasi akut dengan fibrin. Epitel skuamosa bertingkat dari permukaan yang berdekatan dapat hiperplastik dan menunjukkan daerah atipia skuamosa reaktif. Dasar ulser terdiri dari proliferasi jaringan granulasi dengan daerah edema dan infiltrasi sel inflamasi akut dan kronis (Houston 2009).

2.2 Daun Sirih (*Piper betle L.*)

2.2.1 Definisi

Tanaman herbal telah dikenal sejak zaman dahulu. Salah satu dari tanaman herbal adalah tanaman sirih. Tanaman sirih adalah tanaman herbal yang sangat mudah dikenali, baik dari bentuk daun, maupun aroma yang khas ketika daun sirih diremas atau di sobek (Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional, 2020). Tanaman sirih (*Piper betle L.*) adalah tanaman yang merambat, memanjat dan bersemak kayu pada bagian pangkal dan memiliki panjang hingga 15 m. Tanaman sirih ini memiliki batang dengan bentuk silindris, berbuku, dan beralur. Batang dari tanaman sirih berwarna hijau untuk batang muda, dan berwarna coklat muda untuk batang tua. Daun dari tanaman sirih yakni daun tunggal yang terletak secara berseling, dengan bentuk daun bulat telur hingga lonjong dengan pangkal daun

memiliki bentuk membulat atau jantung. Daun tanaman sirih memiliki panjang berkisar antara 5 - 18 cm dan lebar berkisar 2,5 - 10,75 cm. Tanaman sirih memiliki bunga majemuk untai dengan daun pelindung +/- 1mm dengan jenis kelamin jantan dan betina. Tanaman sirih juga memiliki buah dengan jenis batu, berbentuk bulat, bulir yang memiliki warna hijau keabu-abuan dengan tebal sekitar 1-1,5 cm dengan biji agak bulat dan panjang 3,5-5 cm . Jika dilihat secara anatomis, simplisia daun sirih dapat dilihat dengan fragmen pengenal yakni epidermis bawah yang memiliki idioblas berupa sel minyak, sklerenkim, rambut penutup, epidermis atas, berkas pengangkut dengan penebalan sel tipe tangga. Daun sirih memiliki jumlah kromosom yang bersifat diploid dengan jumlah $2n = 64$. Tanaman sirih memiliki habitat di daerah beriklim sedang-basah, yang mempunyai curah hujan sekitar 2000 hingga 3000 mm pertahun, dengan bulan kering yang kurang dari tiga bulan. (Hermanto dkk. 2023)

2.2.2 Klasifikasi Daun Sirih (*Piper betle L.*) (Sarjani dkk.2017)



Gambar 2.6 Daun sirih (Seila 2012).

Kingdom : *Plantae*
 Devisi : *Magnoliophyta*
 Class : *Magnoliopsida*
 Ordo : *Piperlase*
 Family : *Piperacea*

Genus : *Piper*

Spesies : *Piper betle linn*

2.2.3 Kandungan Daun Sirih (*Piper betle L.*)

Kandungan kimia dari tanaman sirih adalah saponin, flavonoid, polifenol, dan minyak atsiri. Senyawa saponin dapat bekerja sebagai antimikroba. Senyawa ini akan merusak membran sitoplasma dan membunuh sel. Senyawa flavonoid diduga memiliki mekanisme kerja mendenaturasi protein sel bakteri dan merusak membran sel tanpa dapat diperbaiki lagi. Dari berbagai kandungan tersebut, dalam minyak atsiri terdapat fenol alam yang mempunyai daya antiseptik 5 kali lebih kuat dibandingkan dengan fenol biasa (bakterisid dan fungisid) tetapi tidak sporasid. Minyak atsiri dari daun sirih mengandung 30% fenol (Agustina dkk. 2018)

a. Minyak Atsiri

Daun sirih memiliki aroma yang khas karena minyak atsiri mengandung kavikol dan phenol yang berguna sebagai antimikroba, anti bakteri, dan disinfektan (Nafilu dkk. 2011).

b. Tanin

Kandungan tanin memiliki kemampuan sebagai antioksidan, antibakteri serta astringensia yang mempercepat penyembuhan luka dengan beberapa mekanisme seluler yaitu membersihkan radikal bebas, dan oksigen reaktif, meningkatkan penyambungan luka serta meningkatkan pembentukan pembuluh darah kapiler (Sheikh dkk. 2011).

c. Saponin

Kandungan saponin memiliki kemampuan sebagai pembersih atau sebagai antiseptik Saponin dapat memicu terjadinya vascular endothelia growth faktor

(VEGF) dan meningkatkan jumlah makrofag bermigrasi ke area luka (Kimura dkk.2006)

d. Flavonoid

Flavonoid merupakan senyawa polifenol yang bersifat polar sehingga mudah larut dalam pelarut polar seperti air. Kandungan flavonoid berfungsi sebagai antioksidan, antimikroba, dan juga antiinflamasi pada luka bakar (Park et al. 2010)

2.2.4 Morfologi Tanaman Sirih Hijau

Batang sirih berwarna coklat kehijauan berbentuk bulat, beruas dan merupakan tempat keluarnya akar. Daunnya yang tunggal berbentuk jantung, berujung runcin, tepi rata, tulang daun melengkung, lebar daun 2,5-10 cm, Panjang daun 5-18 cm dan bertangkai. Sirih hijau memiliki bunga majemuk berkelamin 1, berumah 1 atau 2, bulir berdiri sendiri, di ujung dan berhadapan dengan daun. Buah tanaman sirih merupakan buah buni yang berbentuk bulat dengan ujung yang tumpul, bulir pada buah berbulu, tersusun rapat, dan berwarna kelabu. Biji pada tanaman sirih berbentuk bulat. Akar sirih merupakan akar tunggang yang berbentuk bulat dan berwarna coklat kekuningan (Putri 2019).

2.2.5 Manfaat Daun Sirih

Tanaman sirih sudah lama dikenal sebagai tanaman obat dan banyak tumbuh di Indonesia. Bagian dari tanaman sirih yang dimanfaatkan sebagai obat adalah daunnya. Secara tradisional, sirih dipakai sebagai obat sariawan, sakit tenggorokan, obat batuk, asma, hidung berdarah (mimisan), mulut berbau, kepala pusing, demam nifas (daun), gusi bengkak (getah), dan minyak atsirinya untuk radang tenggorokan. Beberapa jenis minyak atsiri di gunakan sebagai bahan antiseptik

internal dan eksternal, untuk bahan analgesik, hemolitik atau sebagai antizymatic serta sebagai sedatif dan stimulant untuk obat sakit perut. Untuk pemakaian bagian luar kulit, manfaat daun sirih juga mengobati penyakit luar, diantaranya eksem, luka bakar, koreng, kurap kaki, bisul, menghilangkan gatal, membersihkan mata dan bau ketiak. Fungsi minyak atsiri yang paling luas dan paling umum diminati adalah sebagai pengharum, baik itu sebagai parfum untuk tubuh, kosmetik, pengharum ruangan, pengharum sabun, pasta gigi, pemberi cita rasa pada makanan maupun produk rumah tangga lainnya (Agusta 2015).

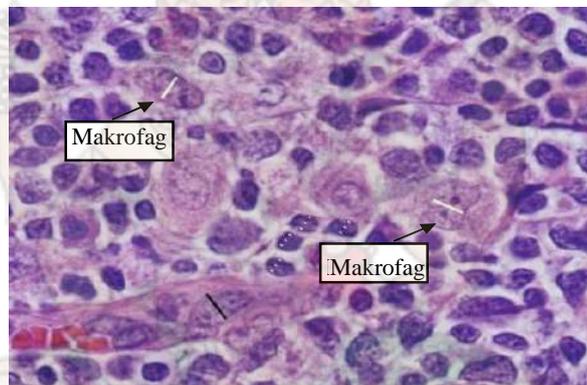
2.3 Makrofag

2.3.1 Definisi

Makrofag adalah komponen imun seluler yang muncul pada tahap selanjutnya. Makrofag muncul pertama 48–96 jam setelah terjadinya luka dan mencapai puncak pada hari ke-3. Dibandingkan dengan leukosit PMN makrofag berumur lebih panjang dan tetap ada di dalam luka sampai proses penyembuhan luka berjalan sempurna. Setelah makrofag akan muncul limfosit T dengan jumlah bermakna pada hari ke-5 dan mencapai puncaknya pada hari ke-7. Berbeda dengan sel PMN, makrofag dan limfosit T penting keberadaannya pada penyembuhan luka normal. Sama halnya dengan netrofil, makrofag melakukan fagositosis dan mencerna organisme–organisme patologis dan jaringan sisa. Makrofag juga melepaskan faktor pertumbuhan dan sitokin yang mengawali dan mempercepat formasi jaringan granulasi (Novriansyah 2008).

Pada fase ini terjadi dua kegiatan utama, yaitu respons vascular dan respons inflamasi. Apabila tidak ada infeksi dan kontaminasi pada fase inflamasi, maka

akan cepat terjadi fase proliferasi. Pada fase ini terjadi mulai hari ke-2 sampai hari ke-24, ditandai dengan pembentukan jaringan granulasi dalam luka. Fase ini makrofag dan lymphocytes masih ikut berpesan, tipe sel predominan mengalami proliferasi dan migrasi termasuk sel epithelial, fibroblast, dan sel endothelial. Proses ini tergantung pada metabolic, konsentrasi oksigen dan faaktor pertumbuhan (Suriadi 2004). Makrofag umumnya memiliki bentuk oval yang mengandung granula dengan inti berbentuk bulat atau ginjal, serta berwarna keunguan. Inti sel berbentuk lebih kecil dan lebih heterokrimatik dari inti fibroblas (Ross dkk. 2011).



Sumber: Rizzo & Naziri 2012

Gambar 2.7 Gambaran Histopatologi Sel Makrofag yang Diamati di Bawah Mikroskop Cahaya dengan Perbesaran 1000x dan Menggunakan Pewarnaan *Hematoxylin-Eosin*.

2.3.2 Peran Dalam Penyembuhan Luka

Makrofag adalah suatu sel yang berperan penting dalam proses penyembuhan luka dengan kemampuannya memproduksi berbagai sitokin. Makrofag muncul bersamaan dengan hilangnya netrofil. Makrofag mempengaruhi apoptosis PMN. Reseptor *integrin-β* yang berperan dalam kemotaksis monosit akan mengeluarkan sinyal untuk aktivitas fagositosis makrofag (Beauchamp 2012).

Makrofag juga memfagosit zat-zat tertentu, seperti asam amino dan gula, yang

dapat membantu proses penyembuhan luka. Dalam proses fagositosis, makrofag akan menarik lebih banyak makrofag. Jumlah makrofag akan meningkat pada hari ke-3 setelah terjadinya luka dan akan menurun secara bertahap. Jumlah makrofag akan menurun pada proses proliferasi hingga keadaan luka mulai membaik yaitu ditandai tertutupnya permukaan luka (Mutiara 2015). Peningkatan jumlah makrofag dapat mempersingkat durasi fase inflamasi dan mempercepat proses penyembuhan luka (Demir 2004).

Pada proses penyembuhan luka, makrofag mempunyai peranan yang sangat penting. Makrofag merupakan sel pertahanan selular kedua yang berfungsi sebagai sel yang memfagositosis benda-benda asing atau luruhan sel yang tidak terfagositosis oleh netrofil yang merupakan sel pertahanan pertama pasca terjadi perlukaan. Saat proses radang kronik, monosit memasuki jaringan dan berdiferensiasi menjadi sel makrofag yang akan memfagositosis jaringan rusak termasuk PMN yang telah mati. Fungsi makrofag disamping fagositosis adalah mensintesis kolagen, membentuk jaringan granulasi bersama-sama dengan fibroblas, memproduksi *growth factor* (Kumar dkk. 2005).

Menurut Robbin and Cotran (2008) makrofag akan menghasilkan faktor pertumbuhan dan sitokin, diantaranya yaitu :

a. *Epidermal Growth Factor* (EGF)

EGF mempunyai fungsi mitogenik untuk keratinosit dan fibroblast, menstimulasi migrasi keratinosit dan pembentukan jaringan granulasi.

b. *Transforming Growth Factor Alpha* (TGF- α)

Mempunyai fungsi yang hamper sama dengan EGF, menstimulasi replikasi dan sel-sel epitel.

c. *Platelet Derivat Growth Factor* (PDGF)

PDGF memiliki fungsi kemotaksis untuk PMN, makrofag, fibroblast dan sel otot polos. Selain itu mengaktifkan PMN, makrofag, fibroblast, mitogenik untuk fibroblast, sel endotel serta sel otot polos, menstimulasi angiogenesis dan kontraksi luka.

d. *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF)

VEGF adalah family protein yang dapat meningkatkan pembentukan pembuluh darah dalam perkembangan awal dan memainkan peran sentral dalam pertumbuhan pembuluh darah yang baru (angiogenesis). Faktor pertumbuhan ini penting dalam proses angiogenesis yang berkaitan dengan keadaan inflamasi kronik dalam penyembuhan luka.

e. *Fibroblas Growth Factor* (FGF)

FGF mempunyai fungsi kemotaksis untuk fibroblast, mitogenik fibroblast dan keratinosit, menstimulasi migrasi keratinosit, angiogenesis, kontraksi luka serta pengendapan matriks.

f. *Transforming Growth Factor Beta* (TGF- β)

Berperan sebagai kemotaksis untuk PMN, makrofag, limfosit, fibroblast dan sel otot polos, migrasi eratinosit, angiogenesis dan fibroblasia, mengatur ekspresi integrin serta sitokin lainnya, menginduksi produksi TGF- β .

g. *Tumor Necrosis Factor* (TNF)

Memiliki fungsi untuk mengaktifkan makrofag.

h. *Interleukin*

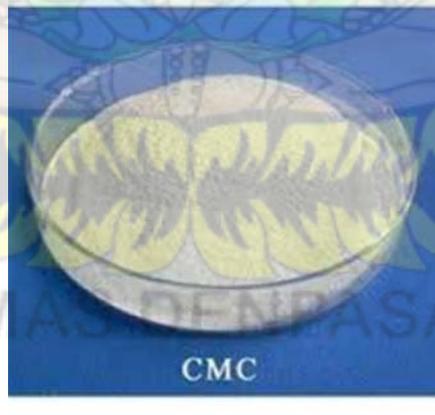
Berfungsi sebagai kemotaksis PMN (IL-1), fibroblas (IL-4) dan angiogenesis (IL-8).

i. *Insulin-Like Growth Factor (IGF-1)*

Menstimulasi sintesis sulfat, kolagen, migrasi keratinosit dan proliferasi fibroblast.

2.4 Carboxymethyl Cellulose (CMC)

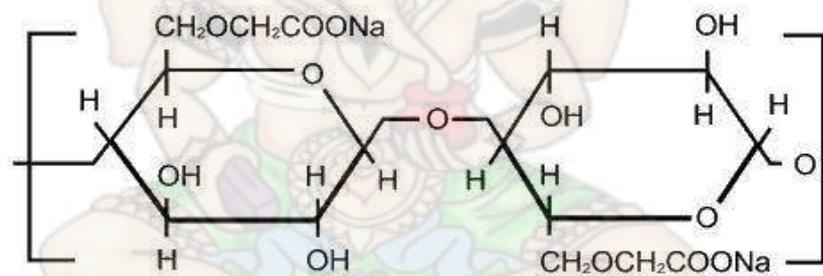
Carboxymethyl Cellulose (CMC) merupakan polielektrolit amoniak turunan dari selulosa dengan perlakuan alkali dan monochloro acetic acid atau garam natrium yang digunakan dalam industri pangan. CMC memiliki rumus molekul $C_8H_{16}NaO_8$ bersifat biodegradable, tidak berwarna, tidak berbau, tidak beracun, berbentuk butiran atau bubuk yang larut dalam air namun tidak larut dalam larutan organik, stabil pada pH 3-10 dan mengendap pada pH kurang dari 3, serta tidak bereaksi pada senyawa organik (De man 1989). Pemilihan CMC dikarenakan mudah untuk diperoleh, harga relatif murah serta aman digunakan (Kumalasari dkk. 2015).



Gambar 2.8 Carboxymethyl Cellulose
(De man 1989).

Struktur CMC merupakan rantai polimer yang terdiri dari unit molekul selulosa. Setiap unit anhidroglukosa memiliki tiga gugus hidroksil dan beberapa atom Hidrogen dari gugus hidroksil tersebut disubstitusi oleh carboxymethyl cellulose. Gugus hidroksil yang tergantikan dikenal dengan derajat penggantian

(degree of substitution (DS). Jumlah gugus hidroksil yang tergantikan atau nilai DS mempengaruhi sifat kekentalan dan sifat kelarutan CMC dalam air. CMC merupakan molekul polimer berantai panjang dan karakteristiknya bergantung pada panjang rantai atau derajat polimerisasi (DP). Nilai DS dan nilai DP ditentukan oleh berat molekul polimer, dengan bertambah besar berat molekul CMC maka sifatnya sebagai zat pengental semakin meningkat. Emulgator biasanya mempunyai dua gugus, yaitu gugus polar yang bersifat hidrofilik dan gugus non polar yang bersifat hidrofobik. Adanya kedua gugus tersebut mengakibatkan emulgator dapat bercampur baik dengan minyak maupun air sehingga dapat bertindak sebagai penstabil emulsi (Wibisana dkk. 2020).



Gambar 2.9 Struktur kimia CMC (Kamal 2010).

CMC bersifat dapat membentuk lapisan, stabil terhadap lemak dan tidak larut dalam pelarut organik, baik sebagai bahan penebal, sebagai zat inert, serta bertindak sebagai pengikat. CMC mampu menyerap air yang terkandung dalam udara dimana banyaknya air yang terserap dan laju penyerapannya bergantung pada jumlah kadar air yang terkandung dalam CMC serta kelembaban dan temperatur udara disekitarnya. Kelembaban CMC yang diijinkan dalam kemasan tidak boleh melebihi 8 % dari total berat produk. Jumlah CMC yang diperlukan untuk menjaga stabilitas produk yang baik tergantung pada tingkat kekentalan sebelum dikonsumsi. CMC berfungsi mempertahankan kestabilan minuman agar partikel

padatannya tetap terdispersi merata ke seluruh bagian sehingga tidak mengalami pengendapan (Prasetyo dkk. 2015). CMC juga berperan sebagai pengikat air, pengental, stabilisator emulsi, dan tekstur gum. CMC mampu menggantikan produk-produk seperti gelatin, gum arab, agar agar, karagenan dan tragacanth.

