

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kesehatan sebagai bagian terpenting yang dimiliki oleh tiap manusia. Seorang individu dapat dikatakan hidup sejahtera jika punya kesehatan. Memiliki tubuh sehat adalah faktor terpenting dalam kehidupan, apabila tubuh tidak sehat maka segala kegiatan dan aktivitas akan terganggu. Seseorang yang tidak memperhatikan kesehatannya biasanya mudah terserang penyakit yang berasal dari suatu pola hidup yang tidak teratur, lingkungan punya peranan yang besar terhadap mempengaruhi tinggi rendahnya kesehatan seorang individu (Puspitasari Ria, 2022)

Kesehatan gigi dan rongga mulut termasuk hal yang penting pada setiap individu. Kesehatan gigi dan mulut yang tidak dirawat akan menimbulkan sakit, gangguan pada fungsi pengunyahan, serta gangguan kesehatan secara keseluruhan. Jika kondisi kesehatan gigi dan rongga mulut tidak dirawat dengan benar, berarti bisa menimbulkan berbagai penyakit di rongga mulut. Infeksi peradangan sering timbul di rongga mulut karena rongga mulut adalah pintu masuk awal mikroorganisme (Tandilangi et al., 2016).

Salah satu penyakit gigi dan mulut adalah *ulcer*. *Ulcer* ialah suatu situasi pada mukosa mulut yang digambarkan dengan hilangnya jaringan epitel oleh akibat terkelupasnya jaringan yang mengalami radang dan nekrotik dan meluas hingga *lamina propria* di bawahnya (Hidayati et al., 2015).

Pada umumnya lesi *ulcer* akan terasa nyeri serta membuat sensasi tidak nyaman di rongga mulut. Lesi *ulcer* menyebabkan rasa nyeri dikarenakan hilangnya lapisan epitel pada jaringan lunak rongga mulut. *Ulcer* dapat dikarenakan cedera fisik contohnya tergigit saat makan serta memakan makanan yang masih terlalu panas, lesi *ulcer* akibat cedera fisik disebut *traumatic ulcer*. Lesi *traumatic ulcer* dapat mengalami proses penyembuhan dengan *self-limiting* dalam 10 – 14 hari jika etiologi atau penyebab timbulnya *traumatic ulcer* tersebut dihilangkan, karena pada masa tersebut timbul aktivitas keratinisasi serta proses pembaharuan dari sel pada epitel mukosa mulut. Gejala pada orang yang mengalami *traumatic ulcer* biasanya rasa terbakar, perih, dan terasa nyeri pada saat mengunyah makanan. Pemberian obat golongan antiinflamasi seperti kortikosteroid topical, intralesi dan anestetikum lokal ialah penanganan dari *traumatic ulcer*. Pemberian bahan alam dalam komposisi salep atau gel pada pengobatan *traumatic ulcer* seperti ekstrak *aloe vera* dapat memberikan sensasi rasa sejuk (Violeta & Hartomo, 2020). Penggunaan obat kortikosteroid memiliki efek samping negatif jika dipakai dalam waktu yang lama, pada penggunaan jangka panjang obat kortikosteroid dapat memengaruhi penurunan seluruh sistem imun melalui regulasi transkriptional gen target serta memperlambat proliferasi selular yang memengaruhi fungsi fagositosis sel menjadi terganggu dan timbulnya supresi imunitas seluler (Widasmara & Fitriana, 2024). Sebab itu dapat dilakukan alternatif pengobatan mempergunakan pengobatan tradisional. WHO telah menggalakkan “*back to nature*” untuk menganjurkan penggunaan obat herbal dalam hal memelihara kesehatan dari seorang individu. WHO mendukung obat herbal sebagai pendamping dari pemakaian obat modern. Pengobatan herbal merupakan metode pengobatan alternatif yang

dipergunakan untuk mengobati penyakit secara medis. Metode pengobatan herbal mempergunakan bahan alami atau yang bisa didapat dari alam sekitar (Arisonya et al., 2018)

Selain penyakit di rongga mulut, penyakit yang banyak diderita warga Indonesia penyakit DM. Diabetes melitus (DM) ialah suatu penyakit yang diakibatkan oleh pankreas tidak bisa untuk memproduksi insulin dengan cukup atau pada saat tubuh tidak mempergunakan insulin secara efektif. Salah satu komplikasi yang dialami pasien diabetes adalah hiperglikemia, yang berakibat kerusakan pada sistem tubuh, termasuk sistem persarafan dan pembuluh darah (Murtiningsih et al., 2021). Pada seseorang yang mengidap diabetes tidak terkontrol, memengaruhi penurunan air liur (saliva), dan rongga mulut terasa kering. Air liur punya kemampuan *self-cleansing*, hal tersebut bermanfaat sebagai pembilas sisa makanan dan minuman di rongga mulut. Hal yang ditimbulkan dari kurangnya produksi air liur selain mulut kering adalah halitosis. Halitosis dapat timbul karena terdapatnya *Volatile Sulfur Compound* (VSC), yang diproduksi oleh kumpulan gas dengan kandungan sulfur yang ada pada saat menghembuskan nafas. (Aulia et al., 2019). DM dibedakan jadi DT1 serta DT2. DT1 dikarenakan sistem imun penderitanya merusak sel-sel pankreas yang menciptakan insulin. Hal tersebut bisa berakibat meningkatnya gula darah serta merusak organ pada tubuh. DT1 seringkali disebut sebagai diabetes autoimun, penyebab paling sering dari DT1 adalah pengaruh faktor genetik dan berhubungan juga pada faktor lingkungan. DT2 adalah diabetes yang paling sering diderita, DT2 diakibatkan oleh sel dalam tubuh tidak sensitif kepada insulin dan tidak bisa mempergunakan insulin dalam tubuh dengan baik, komplikasi seperti ini disebut dengan timbulnya resistensi insulin.

Sebesar 90-95% penderita diabetes di seluruh dunia mengidap DT2 (Priyanto Priyanto et al., 2022). Pada saat awal mengidap diabetes, biasanya penderita tidak menunjukkan gejala. Beberapa gejala yang diderita oleh pengidap diabetes adalah penderita seringkali merasa haus, hal ini dikarenakan air dan elektrolit dalam tubuh berkurang (polidipsia), Kadar glukosa jaringan yang rendah menyebabkan pasien merasa lapar (polifagia), dan ketika kadar glukosa mencapai 180 mg/dL, urin mengandung glukosa (glikosuria). Selain itu, osmolaritas filtrat glomerulus meningkat, dan reabsorpsi air di tubulus ginjal terhambat, yang menyebabkan peningkatan volume urin (poliuria). (Hardianto, 2021). Pengobatan dari diabetes dilakukan untuk menghindari komplikasi yang mungkin dapat menimbulkan kematian. Pengobatan pada penderita diabetes dapat dilakukan dengan metode penggunaan obat dan non-obat (Eric Y, 2017)

Di Indonesia ada banyak tanaman yang didalamnya terkandung berbagai manfaat untuk kesehatan tubuh, tetapi manfaat tanaman ini kurang diketahui. Daun kelor adalah salah satu contoh tanaman yang memiliki beberapa kegunaan. Anda biasanya dapat menemukan daun kelor (*Moringa oleifera*) di sekitar sini. Tanaman ini berasal dari daerah tropis dan dapat ditemukan di seluruh Indonesia. Masyarakat telah lama mengakui banyak manfaat kesehatan dan kegunaan praktis kelor. Tanaman daun kelor punya kandungan antioksidan yang tinggi serta berbagai kandungan zat aktif yang terkandung pada tanaman ini bermanfaat untuk kesehatan (Tjong et al., 2021). Daun kelor memiliki ciri berbentuk oval dan lebar yang sama pada semua bagian, pada bagian atas daun kelor warnanya hijau, dan bagian bawah daun warnanya hijau lebih muda dengan panjang 1,4 – 3,2 cm dan lebar 1 – 2,4 cm, pada bagian tepi daun membentuk belahan, tekstur daun kelor memiliki permukaan yang kasar, dan

penulangan daun cenderung menyirip. (Bata et al., 2018). Daun kelor disebut *The Miracle Tree* atau diartikan dengan pohon ajaib, penyebutan ini dikarenakan daun kelor merupakan tanaman dengan kandungan gizi melebihi kandungan tanaman pada umumnya. Pada daun kelor terkandung melebihi 90 jenis nutrisi seperti vitamin esensial, asam amino, *antiaging*, mineral dan antiinflamasi. Pada daun kelor terkandung 539 senyawa yang sudah sering dipergunakan pada pengobatan tradisional Afrika dan India, dan sudah dipergunakan sebagai pengobatan tradisional untuk mengobati melebihi 300 penyakit, bagian dari daun kelor mampu menjadi antiinflamasi, *antiulcer*, menurunkan kolesterol dan sebagai antioksidan (Susanty et al., 2019).

Ekstrak daun kelor memiliki manfaat sebagai antiinflamasi, terdapat kandungan flavonoid yang punya kemampuan sebagai antioksidan dan mampu memperlambat produksi enzim siklooksigenase serta sintesis prostaglandin yang menjadi mediator utama inflamasi (Singh et al., 2012). Flavonoid juga mempunyai kemampuan memperlambat aktivitas leukosit, memperlambat degranulasi neutrofil, dan memperlambat pelepasan histamin. Respon inflamasi tubuh dapat dikurangi dengan menghambat akumulasi leukosit selama fase inflamasi. Proses ini dimulai dengan penghambatan COX, yang memiliki efek domino pada tromboksan dan, akhirnya menghambat modulasi pada leukosit. Untuk mengurangi pelepasan asam arakidonat neutrofil, degranulasi neutrofil harus dihambat. (Riansyah et al., 2015).

Mengacu pada uraian yang melatarbelakangi, penulis berminat meneliti pengaruhnya pemberian gel ekstrak daun kelor kepada penurunan jumlah sel limfosit pada penyembuhan *traumatic ulcer* tikus wistar yang mengalami diabetes.

1.2. Rumusan Masalah

Dari uraian latar belakang di atas maka timbul suatu isu yaitu apakah pemberian gel ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) akan memengaruhi penurunan jumlah sel limfosit pada penyembuhan *traumatic ulcer* tikus wistar jantan (*Rattus novergicus*) yang mengalami diabetes.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui pengaruhnya gel ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) terhadap penurunan jumlah sel limfosit untuk penyembuhan *traumatic ulcer* tikus wistar jantan (*Rattus novergicus*).

1.3.2. Tujuan Khusus

Mengetahui pengaruh gel ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) terhadap penurunan jumlah sel limfosit untuk menyembuhkan *traumatic ulcer* tikus wistar jantan (*Rattus novergicus*) yang mengalami diabetes.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Akademik

Penelitian yang mengkaji efek ekstrak daun kelor terhadap jumlah limfosit selama penyembuhan *traumatic ulcer* dapat menggunakan karya ini sebagai tolak ukur.

1.4.2. Manfaat Praktis

Mahasiswa dan masyarakat umum dapat menggunakan temuan penelitian ini untuk mempelajari lebih lanjut tentang cara menyiapkan dan menggunakan ekstrak daun kelor untuk mengurangi jumlah limfosit selama penyembuhan *traumatic ulcer*.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. *Traumatic Ulcer*

2.1.1. Definisi *Traumatic Ulcer*

Traumatic ulcer adalah bentuk lesi ulseratif diakibatkan oleh faktor lokal, *traumatic ulcer* sering timbul pada jaringan lunak di rongga mulut dan dapat diakibatkan oleh berbagai faktor, diantaranya adalah trauma oklusi. Trauma mekanis, tergigit, dan iritasi gigi tiruan merupakan faktor tersering penyebab dari *traumatic ulcer*. Jumlah prevalensi penderita *traumatic ulcer* di rongga mulut menggapai melebihi 25% dari populasi dunia. (Dewi & Sidiqa, 2024). *Traumatic ulcer* dapat timbul dimana saja di rongga mulut, tetapi *traumatic ulcer* paling sering ditemukan pada tepi lateral lidah, mukosa bukal, bibir, pada alur labioalveolar dan bukalalveolar. Ukuran dari lesi *traumatic ulcer* cukup bervariasi dari beberapa milimeter hingga mencapai sentimeter dan ukuran dari lesi bergantung pada intensitas, durasi, serta jenis trauma yang dialami. (Härtel, 2004)

2.1.2. Etiologi *Traumatic Ulcer*

Penyebab dari timbulnya *traumatic ulcer* paling sering adalah truma fisik seperti tergigit, terdapat permukaan gigi yang tajam karena karies, hasil akhir dari restorasi yang tajam karena kurang halus pada saat *polishing*, memakan makanan panas, akibat trauma kimia seperti aspirin *burn*, kurangnya asupan zat besi, vitamin B₁₂, serta asam folat. (Dewi & Sidiqa, 2024). Faktor-faktor yang menjadi penyebab timbulnya *traumatic ulcer* :

a. Faktor Trauma Fisik atau Mekanis

Lesi *traumatic ulcer* akibat trauma fisik sering ditemukan pada daerah mukosa bagian labial, bukal, dan batas lateral lidah. Hal ini dapat timbul oleh karena tergigit saat makan atau pengunyahan dan pada saat berbicara, terlalu keras pada saat menggosok gigi, hasil akhir dari tambalan yang masih tajam taupun kasar, penggunaan alat ortodonti, gigi yang patah akibat karies, dan dikarenakan penggunaan gigi tiruan yang kurang pas. Pada beberapa kasus, *traumatic ulcer* dapat dikarenakan perilaku diri sendiri, seperti pada seseorang yang mengalami masalah psikologis. Dalam hal ini, orang dengan gangguan psikologis seperti kecemasan dapat menggigit bibirnya sendiri saat menemukan pemicu kecemasannya, penyebab lesi akibat hal ini sulit didiagnosis, konseling dengan psikologis mungkin dibutuhkan untuk membantu proses perawatan (Regezi dkk. 2017).

b. Faktor Bahan Kimia

Bahan kimia dapat menyebabkan lesi *traumatic ulcer* karena tingkat keasaman dan alkalinitasnya, yang bisa bertindak sebagai iritan lokal atau alergen. Penyebab lesi *traumatic ulcer* yang sering ditemukan yaitu *aspirin burn*. Pada saat asam asetilsalisilat diaplikasikan secara tidak tepat pada mukosa rongga mulut pada pasien untuk meredakan sakit gigi dapat menimbulkan lesi ulcer. Obat bebas yang dijual untuk meredakan sakit gigi memiliki efek samping dapat merusak mukosa rongga mulut apabila tidak dipakai dengan bijaksana. Iritasi bahan kimia juga bisa berasal dari bahan irigasi pada perawatan endodontik dan perawatan *bleaching* yang di dalamnya terkandung hydrogen peroksida 30% (Regezi dkk. 2017).

c. Faktor Termal / Panas

Lesi *traumatic ulcer* akibat panas relatif jarang timbul di rongga mulut. Lesi *ulcer* yang dikarenakan makanan panas seperti keju yang panas pada *pizza* disebut sebagai *pizza burn*, lesi ini biasanya ditemukan pada langit-langit mulut. Bahan cetak gigi tiruan yang memerlukan heat cure yang dipanaskan secara tidak tepat juga dapat menimbulkan lesi *traumatic ulcer* (Regezi dkk. 2017).

d. Faktor Radiasi dan Kemoterapi

Lesi *traumatic ulcer* umum ditemukan pada pasien yang sedang menjalani terapi radiasi ataupun penggunaan beberapa jenis kemoterapi antikanker. Pada perawatan keganasan seperti karsinoma sel skuamosa memerlukan pengobatan dengan dosis radiasi yang besar (66 hingga 74 Gy dengan fraksi 2,0 Gy), dengan dosis radiasi yang besar tersebut sangat memungkinkan jadi penyebab munculnya *traumatic ulcer* akibat radiasi pada bagian rongga mulut yang terkena jalur sinar radiasi. Lesi *ulcer traumatic* dapat meluas hingga menggapai orofaring apabila timbul distribusi meluas yang diakibatkan oleh pengobatan kemoterapi. Lesi *traumatic ulcer* yang dikarenakan terapi radiasi bisa bertahan selama beberapa minggu (Regezi dkk. 2017).

2.1.3. Gambaran Klinis

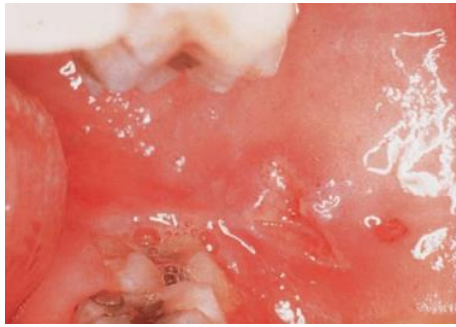
Gambaran klinis dari *traumatic ulcer* memiliki banyak variasi dari bentuk ataupun ukurannya. Bentuk khas dari *traumatic ulcer* adalah ulcer tunggal dengan batas irregular dan berbentuk sesuai dengan penyebabnya. Lesi *traumatic ulcer* bisa dibedakan jadi dua yaitu *traumatic ulcer* akut dan *traumatic ulcer* kronis (Neville dkk. 2015; Regezi dkk. 2017).



Gambar 2.1 Lesi *Traumatic Ulcer* Akut (Regezi dkk. 2017)

Gambaran klinis lesi *traumatic ulcer* di mukosa rongga mulut pada kondisi akut menggambarkan tanda serta gejala klinis inflamasi akut, seperti terasa nyeri, kemerahan, dan disertai terdapatnya pembengkakan seperti *ulcer* yang warnanya kuning kelabu dengan bermacam ukuran dan bentuk. Gambaran lesi dari *traumatic ulcer* biasanya berbentuk cekung dan oval disertai bagian tepi eritematosus dan sering ditemukan pada daerah mukosa bibir, mukosa pipi, tepi lidah dan palatum keras. (Dewi & Sidiqa, 2024).

Traumatic ulcer kronis biasanya menyebabkan rasa sakit yang sedikit ataupun tidak ada rasa sakit. Lesi *traumatic ulcer* kronis memperlihatkan *ulcer* yang ditutupi membran kuning serta dikelilingi oleh tepi yang menonjol yang menggambarkan kondisi hiperkeratosis. Pembengkakan pada lesi kronis diakibatkan oleh pembentukan jaringan parut dan infiltrasi sel inflamasi kronis. (Härtel, 2004)



Gambar 2.2 Lesi *Traumatic Ulcer* Kronis (Regezi dkk. 2017)

2.1.4. Perawatan *Traumatic Ulcer*

Terapi pada *traumatic ulcer* memiliki tujuan menghilangkan rasa tidak nyaman, rasa nyeri, mempercepat penyembuhan, dan menghindari rekurensi. Penatalaksanaan pada *traumatic ulcer* dapat dilakukan dengan menghilangkan faktor predisposisi. Pengobatan pada gejala lokal adalah perawatan paling standar dengan kasus *traumatic ulcer* yang sederhana. Contohnya, pengaplikasian asam hialuronat topikal tujuannya untuk mengurangi rasa nyeri, obat kumur *povidone iodine* tujuannya untuk mempersingkat durasi *ulcer*, dan vitamin B12 tujuannya untuk mempercepat proses penyembuhan. (Wijayanthi & Sidiqa, 2021).

Pada penatalaksanaan *traumatic ulcer*, seringkali diberikan obat kumur mukolitik misalnya natrium bikarbonat dalam air hangat yang memiliki manfaat untuk menjaga *ulcer* tetap bersih. Apabila rasa sakit memiliki derajat yang cukup tinggi, bisa diberikan pengobatan *topical* seperti kortikosteroid topikal. Jika *ulcer* tidak kunjung sembuh dalam waktu 2 minggu, perlu dilakukan biopsi tujuannya untuk menegaskan diagnosis dan menghilangkan kemungkinan timbulnya neoplasia atau infeksi (Regezi dkk. 2017).

2.1.5. Proses Penyembuhan Traumatic Ulcer

Pada penyembuhan *traumatic ulcer*, terdapat beberapa fase penyembuhan luka pada *ulcer*, yang mencakup fase awal, *intermediate* dan fase lanjut. Pada saat penyembuhan fase awal, terjalin proses hemostasis, pembuluh darah yang robek ataupun terputus pada lokasi luka diakhiri oleh timbulnya reaksi vasokonstriksi. Hal ini tujuannya untuk mengembalikan aliran darah dan inflamasi, serta membuang jaringan yang sudah rusak untuk menghindari infeksi bakteri. Pada penyembuhan fase *intermediate*, proliferasi sel mesenkim, epitelialisasi dan *angiogenesis* dimulai. Pada fase ini juga timbul kontraksi luka dan sintesis kolagen. Saat menggapai fase akhir, terjalin proses pembentukan luka / *remodelling*.

a. Fase Awal (Hemostasis dan Inflamasi)

Ulcer menyebabkan perdarahan dan kerusakan pembuluh darah ketika menembus lapisan luar kulit, atau epidermis. Trombosit dan fibrin berperan dalam hemostasis, yang menghentikan perdarahan. Sel endotel, seperti prostasiklin, dalam arteri darah yang sehat memperlambat proses pembekuan darah. Pelepasan kolagen dari trombosit memulai proses pembekuan darah jika terjadi ruptur pembuluh darah. Dengan bertindak sebagai mediator, fibrinogen dan faktor von Willebrand membantu trombosit berikatan satu sama lain. Untuk menghentikan perdarahan, trombosit berikatan dengan sel darah merah, yang kemudian menutup kapiler (Lawrence, 2002). Setelah aktivasi trombosit, faktor pembekuan V berinteraksi dengan faktor pembekuan X melalui koneksi membran fosfolipid. Pembentukan trombin meningkat secara eksponensial karena aktivitas protrombinase. Trombosit tambahan dirangsang untuk mengubah fibrinogen menjadi fibrin oleh trombin.

Setelah berikatan dengan sel darah merah, fibrin membentuk gumpalan yang menutup luka. Menurut Leong dan Phillips (2012), fibroblas, sel endotel, dan sel inflamasi semuanya menggunakan fibrin sebagai perancah.

Fibronectin, suatu zat yang diproduksi oleh fibroblas dan sel epitel, berikatan dengan fibrin. Perlekatan dan migrasi sel ke lokasi luka dibantu oleh fibronectin. Protein fibrin dan fibronectin menyimpan sitokin yang dipicu setelah cedera terjadi, sehingga memungkinkan keduanya memainkan peran penting dalam proses penyembuhan (Lawrence, 2002).

Sebagai bagian alami dari proses penyembuhan, tubuh melewati fase inflamasi. Adanya kemerahan, pembengkakan, rasa panas, dan rasa tidak nyaman merupakan indikator peradangan. Membunuh kuman di area luka merupakan tujuan dari respons peradangan ini. (Gurtner, 2007; Leong & Phillips, 2012).

Vasokonstriksi lokal pada arteri dan kapiler terjadi selama fase pertama perkembangan luka untuk menghentikan perdarahan. Epinefrin, norepinefrin, dan prostaglandin dilepaskan oleh sel-sel yang rusak dan menyatu selama proses ini. Histamin, prostaglandin, produk endotel, serotonin, kinin, leukotrien, dan pembuluh darah melebar dalam sepuluh hingga lima belas menit setelah cedera (Eslami dkk., 2009; Lawrence, 2002).

Vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas vaskular dapat disebabkan oleh histamin dan serotonin yang dilepaskan oleh sel mast pada permukaan sel endotel. Saat proses ini berlangsung, plasma diangkut keluar dari pembuluh darah dan masuk ke jaringan di sekitarnya (Leong & Phillips, 2012). Diapedesis adalah mekanisme yang digunakan leukosit untuk menuju lokasi cedera. Pada tahap ini, *selectin*

memediasi adhesi leukosit ke sel endotel yang melapisi kapiler. Molekul adhesi antarsel (ICAM) pada sel endotel dan integrin pada permukaan leukosit menyebabkan leukosit melekat lebih kuat. Sel endotel akan secara aktif melepaskan leukosit, yang kemudian akan menuju lokasi lesi (Lawrence, 2002).

Histamin, faktor pertumbuhan turunan trombosit (PDGF), faktor komplemen, leukotrien PGE₂, dan faktor komplemen merupakan zat kimia kemotaktik yang menyebabkan leukosit bermigrasi dari sel endotel. Neutrofil adalah jenis leukosit yang muncul di lokasi luka selama dua hari pertama. Proses fagositosis adalah cara neutrofil mengeliminasi jaringan mati. Protease yang disekresikan oleh neutrofil juga memecah matriks ekstraseluler. Makrofag mengambil alih peran neutrofil setelah fagositosis selesai. Meskipun neutrofil dapat membantu mencegah infeksi, mereka dapat menghambat penyembuhan luka dan berpotensi menyebabkan luka kronis jika tetap berada di area tersebut (Pusponegoro, 2005 ; Webster dkk., 2012).

Beberapa hari setelah luka, protein kemoatraktan monosit 1 (MCP-1) memfasilitasi migrasi makrofag dan monosit ke lokasi cedera. Dengan melawan kuman dan sel mati, makrofag membantu proses penyembuhan luka. Makrofag memfasilitasi motilitas sel, mengontrol pergantian matriks ekstraseluler (MES), dan memecah matriks ekstraseluler (MES) melalui produksi proteinase. Makrofag dapat meningkatkan sintesis kolagen, proliferasi fibroblas, dan pembentukan pembuluh darah baru melalui pelepasan sitokin dan faktor pertumbuhan (Lawrence, 2002; Gurtner, 2007)

Pada hari kelima, muncul limfosit sampai hari ketujuh. Limfosit memengaruhi fibroblas untuk memproduksi sitokin, seperti IL-2 dan *fibroblast activating factor*.

Sel limfosit memproduksi interferon γ (IFN γ) yang memiliki fungsi untuk menstimulasi sel makrofag untuk memproduksi sitokin seperti IL-1 dan TNF- α (Leong & Phillips, 2012).

b. Fase Proliferasi

Pada fase proliferasi atau dikenal dengan fase fibroplasia ataupun fase regenerasi, dan fase pada luka di rongga mulut berlangsung di hari ke- 3 sampai hari ke- 7 pasca timbulnya luka. Keratinosit yang berada pada tepi daerah luka bekerja beberapa jam setelah timbulnya luka, dan menginduksi timbulnya repitelialisasi (Neville dkk. 2017).

Pada fase proliferasi matriks fibrin yang berisi platelet dan makrofag akan tergantikan secara perlahan oleh jaringan granulasi yang mencakup kumpulan fibroblas, makrofag, dan sel endotel serta membentuk matriks ekstraseluler dan neovascular (Gurtner 2007). Sel makrofag akan merilis PDGF serta *epidermal growth factor* (EGF) dan kemudian merangsang perpindahan sel dan proliferasi dari fibroblas.

Sel fibroblas berawal dari sel mesenkim yang belum mengalami diferensiasi, merangsang pembentukan mukopolisakarida, asam aminoglisin dan prolin yang menjadi serat dasar kolagen dan berfungsi untuk proses penyembuhan luka. Serat kolagen dibentuk lalu dihancurkan kembali sesuai dengan tegangan luka. Pada proses ini diikuti dengan penarikan tepi daerah pada luka dan akhirnya dapat meningkatkan kekuatan regangan pada daerah luka. Fibroblas juga menciptakan *keratinosit growth factor-2* (KGF-2) dan *interleukin-6* (IL-6) yang membantu proses pemindahan keratinosit pada tepi daerah luka ke area membran basal, lalu

mengalami proliferasi dan berdiferensiasi membentuk epidermis sebagai proses dari epitelisasi kulit luka (Neville dkk. 2017).

Pada saat fase proliferasi sudah menggapai akhir, seluruh proses proliferasi harus dihentikan. Sel fibroblas akan hilang setelah daerah luka terisi oleh matriks kolagen dan rangsangan neovaskular menurun dengan proses apoptosis (Neville dkk. 2017).

c. Fase Akhir (*Remodelling*)

Proses penyembuhan ini bisa berlangsung berminggu – minggu setelah epitelialisasi lengkap. Aktivasi kolagen menurun pada fase ini. Dengan total kolagen yang sudah maksimal, tetapi ketahanan luka hanya menggapai 15% dari situasi kulit yang normal. Pada proses *remodelling* timbul peningkatan kekuatan tahanan luka sangat drastis. Fase ini diawali dengan tergantinya kolagen tipe III menjadi kolagen tipe I. Timbul peningkatan kekuatan pada jaringan dengan signifikan pada minggu ketiga hingga menggapai minggu keenam setelah timbulnya luka. Pada situasi yang normal, ketahanan terhadap luka dapat menggapai hingga 90% (Lawrence, 2002).

Pada penyembuhan luka oral, memiliki beberapa perbedaan dengan proses penyembuhan pada kulit, seperti inflamasi yang timbul lebih sedikit pada luka mukosa oral. Pada mukosa oral terdapat lebih sedikit sel inflamasi dan lebih sedikit sitokin sel seperti IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , dan rasio TGF-b1. Pada proses penyembuhan luka oral seringkali lebih efisien dan cepat akibat terdapatnya pengaruh dari pertahanan saliva dan suplai darah yang lebih kaya pada mukosa oral. Proses penyembuhan pada mukosa oral seringkali tidak menimbulkan bekas jaringan parut (*scar*) (Chen et al., 2010).

2.2. Diabetes Melitus

2.2.1. Definisi Diabetes Melitus

Diabetes melitus ialah suatu penyakit kelainan metabolik dengan tanda naiknya glukosa darah yang diakibatkan oleh menurunnya sekresi insulin dari sel- β pankreas ataupun timbulnya gangguan dan pertahanan insulin. Pada seseorang yang mengidap diabetes biasanya akan timbul hipoglikemia, hiperglikemia, dehidrasi, *ketoacidosis diabetic*, dan trombosis. (Sukmadani Rusdi, 2020). Pada penderita dengan diabetes yang tidak terkontrol bisa berakibat timbulnya penurunan produksi air liur (saliva), dan menyebabkan mulut terasa kering. Air liur (saliva) dapat melaksanakan *self cleansing*, hal tersebut berfungsi untuk membilas sisa-sisa makanan dan minuman yang ada di dalam rongga mulut. Akibat dari menurunnya produksi saliva akan menyebabkan timbulnya halitosis. Halitosis diakibatkan oleh terbentuknya *Volatile Sulfur Compound* (VSC), yang berasal dari kumpulan gas yang terkandung sulfur dan dihembuskan pada saat bernafas. (Aulia et al., 2019)

Secara umum, DM dibedakan jadi 2 yaitu DMT1 dan DMT2. DMT1 ialah suatu kondisi yang diakibatkan oleh rusaknya sel- β pankreas baik kerusakan secara autoimun ataupun idiopatik, yang pada akhirnya berakibat produksi insulin mengalami pengurangan ataupun terhenti. (Adelita M et al., 2020).

Diabetes Tipe 2 ialah suatu penyakit yang berakibat gangguan metabolik dengan tanda naiknya gula darah dikarenakan penurunan produksi insulin oleh sel- β pankreas ataupun rusaknya fungsi insulin (resistensi insulin). Sebanyak 90-95% penderita diabetes ialah mengidap DMT2 (Restyana, 2015).

Diabetes melitus berakibat tidak bisanya tubuh untuk megoksidasi karbohidrat dengan baik, hal ini bisa berakibat penderita DM mudah merasa haus, lapar, kelemahan, ketonuria, asidosis, memiliki badan yang kurus, polyuria, hingga bisa berakibat timbulnya hiperglikemia dan hipoglikemia.

Hiperglikemia ialah suatu situasi timbulnya kenaikan glukosa dalam darah dari rentang kadar darah puasa normal yang berkisar antara 80 – 90 mg/dl darah, atau rentang pada kondisi non-puasa berkisar antara 140 – 160mg/100 ml darah. (Sya'diyah et al., 2020)

Hipoglikemia ialah suatu situasi tubuh menurunnya glukosa serum, kondisi ini dapat disertai dengan ataupun tanpa gejala kelainan sistem *autonomy* dan neuroglikopenia. Pada penderita hipoglikemia kadar glukosa dalam darah berkisar antara <70mg/dl (<4,0 mmol/L). Gejala yang dialami penderita hipoglikemia seperti kadar glukosa darah yang rendah, hal ini bisa berkurang dengan mempergunakan pengobatan. Kurangnya asupan makanan juga diperkirakan jadi salah satu dari faktor penyebab timbulnya hipoglikemia. (Sukmadani Rusdi, 2020)

Menurut laporan WHO, pada tahun 2000 sekitar 171 juta warga di seluruh dunia mengidap diabetes. Angka ini signifikan, mewakili 2,8% dari populasi global. Perkiraan menunjukkan bahwa jumlah penderita diabetes akan meningkat lebih dari empat kali lipat pada tahun 2030. Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) adalah salah satu jenis diabetes yang memengaruhi banyak orang di seluruh dunia. Negara-negara di Afrika dan Asia diproyeksikan mengalami peningkatan prevalensi diabetes tertinggi. Akibat perubahan gaya hidup dan meningkatnya urbanisasi, prevalensi diabetes meningkat di negara-negara berkembang. (Sya'diyah et al., 2020)

2.2.2. Etiologi Diabetes Melitus

Penyebab dari DMT1 diperkirakan berasal dari faktor genetik, dan faktor lingkungan. Pada DMT1, genetik yang sangat berperan dalam timbulnya proses penyakit ini yaitu *leukocyte antigen* (HLA). Peran lingkungan merupakan faktor yang penting dalam timbulnya penyakit DMT1, hal ini dikarenakan kembar monozigot (identik) dengan genom identik dapat punya kondisi kesehatan yang jelas berbeda pada saat berada pada lingkungan yang berbeda. Pada DMT1, ketika kerusakan sel pankreas telah menggapai $\geq 90\%$ maka penderita akan mulai menunjukkan gejala dari penyakit (Fauziani et al., 2024).

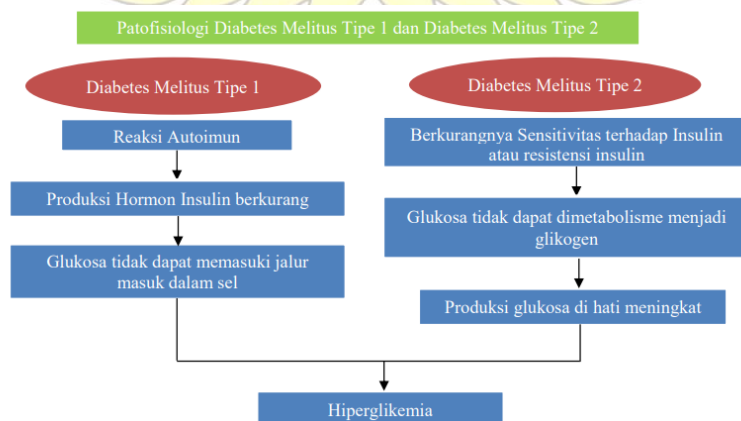
Penyebab dari DMT2 secara umum diketahui berasal dari multifaktorial serta melibatkan faktor antara genetik, epigenetik, dan faktor lingkungan khususnya pada pola makan dan gaya hidup (Berends et al., 2012). Pada beberapa penelitian menunjukkan pada pengidap DT2 dibutuhkan penguatan pemahaman terkait pengendalian pola makan untuk mendukung edukasi pengendalian penyakit dengan lebih baik (Murtiningsih et al., 2021)

2.2.3. Patofisiologi Diabetes Melitus

Pada DMT1 bisa berkembang dengan elisitasi sistem imun pada antigen sel beta dan inisiasi respons proinflamasi. Proses selanjutnya, sel penyaji antigen (APC) memunculkan antigen sel beta ke sistem imun, hal ini menimbulkan respons imunologis kronis karena regulasi reaksi imunologis yang kurang efisien, dan akan menyebabkan hancurnya sel beta. Kematian sel beta yang diakibatkan mekanisme virus atau fisiologis dapat mendatangkan pelepasan antigen dan inisiasi *respons* imun kepada sel beta lainnya. Seringkali sel *dendritic* (DC) menerima antigen ini dan

mendistribusikannya ke sel T. Respons autoimun dapat timbul apabila sel T autoreaktif lolos pada seleksi negatif timus. Sel T autoreaktif, diaktifkan oleh sel *dendritic* (DC), dalam proses ini timbul perangsangan sel T dan B sitotoksik autoreaktif. Proses terakhir, pada proses mekanis efektor penghancur sel beta dibutuhkan kerja sama antara sel DC, makrofag, T, B, dan sel pembunuh alami (NKC). (Fauziani et al., 2024)

Pada DMT2, bukanlah dikarenakan kekurangan produksi insulin, namun dapat timbul karena sel target insulin gagal merespons insulin secara normal. Hal ini biasa dikenal dengan resistensi insulin. Penderita DMT2 bisa saja terjalin produksi glukosa hepatic yang *over*, tetapi tidak timbul rusaknya sel-sel beta langerhans akibat autoimun. Kelainan fungsi insulin pengidap DT2 bersifat relatif dan tidak absolut. Pada perkembangan DT2, sel B menunjukkan kelainan pada produksi insulin di fase pertama, artinya insulin telah gagal mengantisipasi resistensi insulin. Jika tidak diatasi dengan baik, hal ini memengaruhi kerusakan sel – sel beta pankreas. Proses rusaknya sel – sel beta pankreas timbul secara bertahap dan seringkali berakibat defisiensi insulin, dan penderita akan membutuhkan insulin eksogen. (Restyana, 2015)



Gambar 2.3 Patofisiologi Diabetes Melitus (Arivazhahan, 2021)

2.2.4. Penyembuhan *Traumatic Ulcer* pada Diabetes

Diabetes melitus menyebabkan abnormalitas kadar gula dalam darah bagi penderitanya. Hal ini menyebabkan komplikasi seperti timbulnya luka *diabetic ulcer*. *Diabetic ulcer* ialah kerusakan yang timbul baik sebagian (*Partial Thickness*) maupun keseluruhan (*Full Thickness*) di daerah luka pada kulit yang meluas hingga ke dalam jaringan di bawah kulit, otot, tendon, atau persendian. Jika *diabetic ulcer* tidak mendapat perawatan yang baik, dan sudah berlangsung lama, maka *diabetic ulcer* dapat menjadi terinfeksi. *Diabetic ulcer* yang mengenai bagian tubuh seperti kaki apabila sudah terinfeksi, mengalami *neuroarthropati* dan penyakit arteri perifer ialah sebab timbulnya *ganggren* serta membutuhkan tindakan amputasi pada kaki (Tarwoto et al., 2012).

Teknik perawatan *diabetic ulcer* mempergunakan teknik *modern wound dressing* banyak dipakai pada abad ke- 21. Pada teknik itu mempergunakan prinsip ‘*moist*’ dan jaringan yang mengalami luka bisa berproliferasi untuk memperbaiki sel dengan baik. Polietilen, bahan umum untuk pembalut luka, dapat mempercepat proses penyembuhan dua kali lipat dibandingkan dengan luka kering, yang menyoroti manfaat prosedur perawatan luka yang menggunakan pembalut luka basah. Tidak seperti perawatan kering, yang meningkatkan tingkat infeksi sebesar 9%, perawatan luka basah tidak memiliki efek tersebut, hanya meningkatkannya sebesar 2,5% (Fatmadona & Oktavira, 2016).

Teknik perawatan luka *diabetic ulcer* dengan metode *moisture balance* adalah teknik perawatan luka yang saat ini berkembang. Teknik ini punya kelebihan dalam hal efektivitas apabila diperbandingkan dengan teknik konvensional. Pada saat ini, dikenal

juga dengan dengan terapi *ozon bagging*, terapi ini yaitu terapi yang melengkapi penatalaksanaan *diabetic ulcer*. Terapi *ozone bagging* bekerja dengan mempergunakan metode ozonisasi dengan kantong ozon lalu luka *diabetic ulcer* pada kaki dibungkus dan dialirkan gas ozon ke dalam kantong ozon (Temu et al.,2020).

Selain teknik perawatan luka yang telah diuraikan, terdapat teknik perawatan luka *diabetic ulcer* dengan mempergunakan metode *Negative Pressure Wound Therapy* (NPWT). Teknik ini mempergunakan tekanan *negative* pada daerah timbulnya luka dengan 50 – 175 mmHg secara intermiten ataupun kontinu (Kirsner et al., 2019).

2.3. Tanaman Daun Kelor

Tanaman daun kelor (*Moringa oleifera*) dikenal sejak lama menjadi tanaman dengan beragam nutrisi serta memiliki berbagai manfaat salah satunya berkhasiat obat. Kelor disebut dengan *The Miracle Tree* atau diartikan sebagai pohon ajaib, karena sudah banyak bukti yang memperlihatkan kelor ialah sumber gizi yang baik disertai dengan khasiat obat yang punya kandungan luar biasa jika diperbandingkan dengan tanaman pada umumnya (Toripah, Abidjulu, & Wehantouw, 2014). Nutrisi yang terkandung dalam daun kelor setara dengan 7 kali kandungan vitamin C dalam buah jeruk, 4 kali vitamin A pada wortel, 4 kali kalsium pada susu, 3 kali kalium pada pisang, dan 2 kali protein pada yogurt. Dengan banyaknya kandungan gizi yang ada di dalamnya, daun kelor punya peran yang penting pada daerah – daerah yang mengalami kekurangan gizi. Pada daun kelor juga terkandung nutrisi tambahan seperti asam lemak omega-3 dan banyak kandungan fitokimia (Ruchita & Sharda, 2017).

Daun kelor sering dipergunakan dan dimanfaatkan dari jaman dahulu untuk dijadikan obat ataupun mengatasi berbagai penyakit. Warga tradisional di beberapa

daerah Indonesia sering memanfaatkan daun kelor untuk dijadikan beberapa ramuan yang berguna untuk menyembuhkan luka, penyakit beri-beri, kurang darah, demam, penyakit kulit dan pegal linu. Dengan kandungan nutrisi pada daun kelor yang sangat bermanfaat baik untuk dijadikan obat – obatan, ataupun sumber pangan, sebab itu perlu terdapatnya sosialisasi kepada warga secara luas terkait informasi kebermanfaatan yang terkandung dalam daun kelor, agar pemanfaatan daun kelor dapat optimal dan dibudidayakan secara luas (Haidar & Utama, 2016).



Gambar 2.4 Daun Kelor (Ii & Selai, 2004).

2.3.1. Klasifikasi Daun Kelor

Klasifikasi tanaman kelor (Integrated Taxonomic Information System 2017) :

Kingdom : Plantae
 Divisi : Spermatophyta
 Subdivisi : Angiospermae
 Klas : Dicotyledoneae
 Ordo : Brassicales
 Familia : Moringaceae

Genus : *Moringa*

Species : *Moringa oleifera* Lamk.

2.3.2. Kandungan Daun Kelor

Pada tanaman daun kelor terdapat aktivitas antioksidan tinggi yang mengandung berbagai zat aktif di dalamnya. Daun kelor adalah bagian dari tanaman kelor yang memiliki senyawa zat aktif paling banyak, daun kelor punya kandungan gizi yang sangat tinggi. Daun kelor mengandung senyawa antioksidan diantaranya vitamin C, polyphenol, β -sitosterol, flavonoid, dan β -karoten. Kandungan antioksidan seperti vitamin C berperan sebagai antioksidan alami dengan aktivitas antioksidan tertinggi yang memiliki fungsi sebagai inhibitor penghambat oksidasi yang akan bereaksi terhadap radikal bebas reaktif dan akan berproses menciptakan radikal bebas non-reaktif yang lebih stabil. β -karoten yang terkandung dalam daun kelor bisa bermanfaat sebagai pelindung membran lipid dari proses peroksidasi serta juga dapat memperlambat proses reaksi dari radikal bebas (Tjong et al., 2021).

Daun kelor punya aktivitas antioksidan yang tinggi dikarenakan punya kandungan flavonoid yang cukup tinggi. Flavonoid bermanfaat sebagai antioksidan eksogen yang berguna untuk memperlambat kerusakan sel oleh stress oksidatif. Flavonoid memiliki mekanisme kerja sebagai antioksidan secara langsung maupun tidak langsung (In & Selatan, 2021)

2.3.3. Morfologi Daun Kelor

Daun kelor kompleks, menyirip ganda, dan memiliki 2-3 helai daun yang tersebar; tidak seperti tanaman lain, daun kelor tidak memiliki stipula, yang telah berubah menjadi kelenjar pada tangkai daun. Bunga zigomorfik bergerombol dalam malai di

ruang antar daun. Pangkalnya berbentuk seperti mangkuk. Terdapat beberapa ovarium, lima benang sari, lima mahkota bunga, dan lima sepal di dalam kelopak. Buahnya berupa biji besar berkatup tiga dengan embrio lurus dan tiga sayap; tidak memiliki endosperma dan panjangnya 30 cm. Daun kelor mudah dikenali dari anatomi uniknya, yang mencakup ciri-ciri seperti sel mirosin dan rambut-rambut seperti getah pada kulit batang dan cabang. Pohon kelor menggugurkan daunnya pada waktu-waktu tertentu dalam setahun. (Rollof, 2009).

Daun kelor memiliki daun dengan ukuran sebesar ujung jari dan berbentuk bulat telur, memiliki susunan majemuk dan menggugurkan diri di musim kemarau, tinggi pohon kelor dapat menggapai 5-12 m, dengan bagian ujungnya berbentuk seperti payung, memiliki batang yang lurus dengan diameter 10-30 cm menggarpu, dan tanaman ini bisa berbunga dengan warna bunga putih / krem, memiliki buah yang warnanya hijau muda, dan lunak (Schwarz, 2000).

2.4. Gel

2.4.1. Definisi Gel

Gel ialah suatu sediaan semipadat yang tercipta atas suspensi dari partikel – partikel anorganik kecil dan molekul organik besar yang berisi cairan. Sediaan pada gel punya kelebihan dibandingkan bentuk sediaan lainnya, seperti mempunyai kekuatan pelepasan obat yang baik, punya kelebihan dapat menyebar pada kulit dengan baik, dan mudah untuk dibersihkan. Sediaan pada gel membutuhkan basis agar dapat mendapatkan stabilitas dan kompatibilitas sediaan yang tinggi, memiliki toksisitas yang rendah, serta dapat meningkatkan waktu kontak dengan kulit (Astuti et al., 2018).

Zat pembentuk pada gel mempunyai beragam pengaplikasian, seperti berfungsi untuk pemikat pada proses granulasi, sebagai kolonoid pelindung dalam suspense, untuk pengental pada sediaan oral dan berfungsi sebagai basis supositoria. Penggunaan sediaan pada gel sangat umum dipakai pada industri seperti farmasi, pangan dan kosmetik (Damanik 2005).

2.4.2. Penggolongan Gel

Berdasarkan Farmakope Indonesia IV, sediaan gel terbagi jadi dua klasifikasi yaitu:

1. Gel sistem fase tunggal : Makromolekul organik yang membentuk gel terdistribusi ke seluruh cairan, membentuk ikatan yang terlihat saat proses tersebut. Karbomer dan makromolekul sintetis lainnya, serta getah alami seperti tragakan, dapat digunakan untuk membuat gel fase tunggal.
2. Gel sistem dua fase : adalah gel yang memiliki ukuran partikel dari fase terdispersi relatif cukup besar, massa gel sistem dua fase biasanya dikatakan sebagai magma, seperti magma bentonite. Aroma gel ataupun magma bisa berupa tiksotropik, dan tercipta semipadat apabila didiamkan dan dapat mencair pada proses pengocokan. Sediaan gel sistem dua fase harus dikocok terlebih dahulu sebelum proses penggunaan, yang tujuannya untuk menjamin homogenitas (Setianingrum, 2023).

2.4.3. Kelebihan dan Kekurangan Gel

Adapun kelebihan sediaan gel yaitu :

1. Daya serap pada kulit yang baik.

2. Gel bekerja tidak dengan memperlambat fungsi kulit secara fisiologis seperti respirasi, sensibilis. Hal ini dikarenakan gel tidak menyumbat pori – pori pada kulit dan tidak berada pada lapisan kulit secara kedap.
3. Mudah dicuci dengan air.
4. Bersifat lembut.
5. Mekanisme pelepasan obat yang baik.

Adapun kekurangan dari sediaan gel yaitu :

1. Hidroalkoholik gel yang mengandung alkohol tinggi berpotensi menyebabkan mata perih.
2. Pada penggunaan emolien sediaan golongan ester harus sebisa mungkin dikurangi atau diminimalkan, agar menggapai tingkat kejernihan yang tinggi.
3. Pada *hydrogel*, memerlukan penggunaan zat aktif terlarut dalam air, hal ini membutuhkan penggunaan peningkatan kelarutan seperti sulfaktan yang berfungsi untuk membuat gel tetap jernih apabila mengalami perubahan temperatur (Lulu, 2017).

2.5. Sel Limfosit

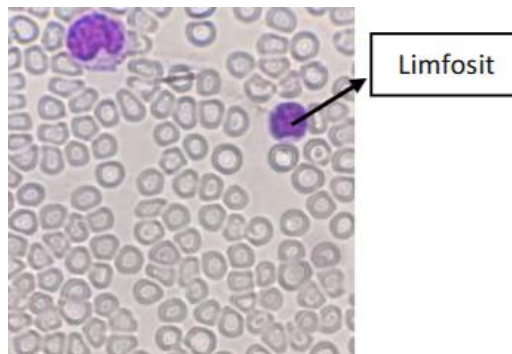
2.5.1. Definisi Sel Limfosit

Limfosit ialah jenis sel leukosit yang berperan penting pada perubahan respons kekebalan imun tubuh, termasuk diantaranya adalah respons imun adaptif. Sel limfosit mengalami aktivasi dan pematangan sel pada organ penting dalam mengatur respons imun tubuh yaitu pada organ limpa (Lewis *et al* , 2019). Sel limfosit mulai muncul dengan signifikan di hari ketiga, kelima dan ketujuh pada daerah timbulnya luka. Limfosit bekerja mempengaruhi fibroblas untuk menciptakan sitokin, diantaranya IL-

2 dan *fibroblast activating factor*. Sel limfosit menyusun sekitar 20 – 35 % dari total jumlah leukosit dalam situasi yang normal, dengan jumlah antara 1.000 – 4.800 sel per microliter pada orang dewasa (Winatri, 2021).

Sel limfosit diantaranya sel limfosit T dan sel limfosit B, dapat teraktivasi akibat pengenalan patogen. Sel limfosit T berperan untuk mengenali antigen melalui TCR-MHC, kemudian diaktivasi dan proliferasi melalui IL-2 dan menjalankan fungsi efektor : CD8 untuk memusnahkan sel tubuh yang sudah rusak ataupun terinfeksi, dan sel limfosit B berperan dengan diferensiasi menjadi sel plasma dan memproduksi antibodi pada tubuh yang berfungsi untuk mengikat lalu memproses eliminasi patogen (Marshall *et al.* , 2018).

Sel limfosit B dan sel limfosit T ialah sel yang punya peranan penting dalam mengatur *respons* imun adaptif pada tubuh yaitu sistem kekebalan pada tubuh yang memiliki sifat spesifik, terarah dan memiliki memori. Kedua sel ini ialah sel yang punya peranan kunci terhadap kekebalan adaptif pada tubuh. Sel limfosit B punya peranan untuk memproduksi antibodi, dan sel limfosit T punya peranan untuk memusnahkan sel yang terinfeksi dan mengatur respons dari sistem imun tubuh. Secara morfologi, sel limfosit B dan sel limfosit T tidak bisa dibedakan, karena kedua sel ini ialah sel yang berukuran kecil dengan diameter 8-10 mikron dan kedua sel ini memiliki nukleus yang besar disertai dengan heterokromatin yang padat dan batas sitoplasma terkandung mitokondria, ribosom, dan lisosom. (Jambi *et al.*, 2025).



Gambar 2.5 Sel Limfosit (Wuni et al., 2022).

2.6. Pengaruh Daun Kelor terhadap Sel Limfosit

Pada daun kelor (*Moringa oleifera*) terdapat berbagai kandungan seperti saponin, *phenolic*, tanin dan flavonoid. Kandungan pada daun kelor itu memiliki manfaat sebagai antioksidan, antimikroba serta membantu mempercepat proses penyembuhan luka (Herdiani et al., 2022).

Pada daun kelor, terdapat manfaat untuk mempercepat proses penyembuhan luka pada *traumatic ulcer*, kandungan senyawa yang bermanfaat pada proses penyembuhan luka adalah flavonoid, tanin dan saponin. Senyawa – senyawa tersebut terdapat banyak pada daun kelor, terutama kandungan flavonoid yang memiliki efek antiinflamasi yang bermanfaat untuk mempercepat proses penyembuhan, dan menghindari peradangan (Pratama et al., 2023).

Manfaat lain yang didapat dari penggunaan daun kelor ialah bertambahnya jumlah sel fibroblas dan penurunan jumlah sel limfosit. Dengan bertambahnya jumlah fibroblas maka jumlah serat kolagen akan mengalami peningkatan sehingga proses penutupan luka menjadi lebih cepat serta punya kualitas penyembuhan luka yang baik. Kolagen punya peranan yang penting dalam penyembuhan luka dikarenakan sel ini

berfungsi dalam proses hemostasis, interaksi dengan *fibronectin*, menaikkan eksudasi cairan, menaikkan komponen seluler, dan bermanfaat untuk proses proliferasi pada epidermis (Herdiani et al., 2022).

2.7. Tikus Wistar (*Rattus novergicus*)

Tikus wistar (*Rattus novergicus*) sering dipergunakan jadi hewan uji coba pada suatu penelitian. Pada suatu penelitian, hewan uji coba dipakai untuk menguji kelayakan dan keamanan dari suatu bahan obat serta sering dipergunakan pada suatu penelitian yang berhubungan dengan penyakit tertentu. Tikus wistar yang tersertifikasi berguna agar peneliti mudah dalam menemukan hewan uji coba sesuai dengan yang dibutuhkan. Beberapa hal yang dijadikan pertimbangan oleh peneliti dalam memilih tikus wistar sebagai hewan uji coba yang akan dipakai diantaranya adalah bobot badan, umur, jenis kelamin, kontrol pada pakan, dan silsilah genetik (Widiartini et al., 2013).

Keuntungan dari penggunaan tikus wistar sebagai hewan uji coba adalah hewan ini berkembang biak dengan cepat, ukuran yang lebih besar dari mencit dan mudah untuk dipelihara. Selain itu, tikus wistar juga memiliki struktur jaringan tubuh yang mirip dengan manusia, tikus wistar juga memiliki harga yang cukup terjangkau dan punya kemampuan beradaptasi pada lingkungan yang baik. Tikus wistar memiliki ciri mempunyai kepala yang kecil, warnanya putih, memiliki ekor lebih panjang diperbandingkan dengan badannya, ketahanan terhadap arsenic tiroksid, aktivitas laktasi yang tinggi, serta memiliki tempramen yang baik (Frianto, Fajriaty, & Riza, 2016).

Penggunaan tikus wistar dengan jenis kelamin jantan menciptakan penelitian yang lebih baik dan stabil, hal ini dikarenakan tikus wistar jantan tidak terpengaruhi oleh

terdapatnya perubahan hormonal akibat kehamilan dan menstruasi seperti yang dialami oleh tikus wistar betina. Tikus wistar jantan punya waktu metabolisme yang lebih cepat serta kondisi situasi biologis yang lebih stabil apabila diperbandingkan dengan tikus wistar betina (Pujitiansih, 2014).

2.7.1. Klasifikasi Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*)

Adapun klasifikasi tikus wistar (*Rattus norvegicus*) menurut Tandi, dkk (2017) :

Kingdom : Animalia
 Filum : Chordata
 Sub Filum : Vertebrata
 Kelas : Mammalia
 Ordo : Rodentia
 Famili : Murinae
 Genus : *Rattus*
 Spesies : *Rattus norvegicus*



Gambar 2.6 Tikus Wistar (Jondriatno, 2012).

2.8. Senyawa Streptozocin

Streptozotocin merupakan derivate *N-methyl-N-nitrosoureido D- glucosamine*, ini ialah senyawa alami yang dihasilkan oleh bakteri *Streptomyces achromogenes*, senyawa STZ memiliki sifat toksik pada sel β - pankreas. Senyawa *streptozotocin* (STZ) sering dipergunakan untuk penginduksi DMT1 dan DMT2 pada uji hewan coba secara intravena ataupun intraperitoneal. Senyawa STZ adalah rangsangan pada hewan coba dengan DM yang lebih baik jika diperbandingkan dengan aloksan, ini dikarenakan STZ punya rentang dosis yang lebih lebar (Lenzen, 2008). Senyawa STZ mampu mengaktifkan oksigen reaktif sehingga meningkatnya *Reactive Oxygen Species* (ROS). Meningkatnya ROS bisa berakibat peroksidasi membrane sel melewati peroksidasi lipid, dan berakibat membran pada sel rusak, serta meningkatnya kadar CD8 (Eleazu *et al.*, 2013).

Terdapat dua protokol dalam menginduksi STZ pada tikus hewan coba. Protokol dasar 1 dilakukan dengan injeksi STZ dosis rendah untuk pembuatan model diabetes, penggunaan protokol dasar 1 sering dipergunakan karena hasil patologi yang dihasilkan menyerupai DT1 pada manusia yang diikuti dengan peradangan pankreas kronis, dan defisiensi insulin. Prosedur dengan protokol dasar 2 dipakai untuk menginjeksi STZ mempergunakan dosis yang lebih tinggi. Pemilihan pada protokol yang akan dipakai harus dengan pertimbangan dari tujuan penelitian dan kekuatan mortalitas dari hewan coba. (Wu & Huan, 2008).