

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kesehatan pada gigi dan mulut merupakan suatu keadaan sehat pada jaringan keras dan jaringan lunak gigi serta unsur lainnya yang ada hubungannya dalam rongga mulut, yang dapat mempengaruhi individu dalam berbicara, makan, maupun berinteraksi dalam sosial tanpa adanya gangguan pada fungsi, estetika, maupun adanya rasa tidak nyaman yang timbul dikarenakan suatu penyakit.

Di Indonesia sampai saat ini penyakit gigi dan mulut masih perlu mendapat perhatian, mengingat pada berbagai upaya yang dilakukan untuk meningkatkan dan usaha untuk mengatasi masalah pada kesehatan gigi dan mulut yang belum dapat menunjukkan hasil yang nyata. Salah satu tempat suatu mikroorganisme penyebab infeksi terdapat pada rongga mulut yang tentunya dapat mempengaruhi keadaan umum pada kesehatan (Baiju dkk. 2017). Mukosa mulut memiliki fungsi sebagai pertahanan atau pelindung untuk melindungi rongga mulut dari suatu trauma dan penyakit. Berbagai macam kondisi dan lesi dapat mempengaruhi mukosa mulut yang bagi sebagian orang tidak berbahaya, tetapi bagi sebagian orang bisa menjadi komplikasi yang serius (Langlais dkk. 2017).

Berdasarkan data RISKESDAS (Riset Kesehatan Dasar) 2018, masalah kesehatan gigi dan mulut penduduk Indonesia sebesar 57,6%. Hal ini dikarenakan tingkat pengetahuan masyarakat Indonesia tentang memelihara kesehatan gigi dan mulut masih kurang. Kesehatan gigi dan mulut merupakan salah satu dari kesehatan tubuh yang sangat penting dan perlu mendapatkan perhatian

khusus, karena kesehatan gigi dan mulut dapat mempengaruhi kesehatan umum seseorang (Setyawati dkk. 2022).

Berdasarkan WHO (World Health Organization) 2018, kesehatan gigi dan mulut merupakan indikator utama dari kesehatan secara keseluruhan. Kesehatan gigi dan mulut merupakan keadaan rongga mulut, baik gigi geligi maupun struktur jaringan pendukungnya terbebas dari rasa sakit dan penyakit seperti kanker mulut dan tenggorokan, infeksi luka mulut, penyakit periodontal (gusi), kerusakan gigi, kehilangan gigi, serta penyakit dan gangguan lain yang membatasi kemampuan individu untuk menggigit, mengunyah, tersenyum, dan berbicara. Kesehatan gigi dan mulut penting diperhatikan untuk mencegah timbulnya penyakit gigi dan mulut. Penyakit gigi dan mulut bisa timbul, baik dari gigi maupun dari mukosa mulut. Penyakit yang timbul dari gigi dapat berupa karies gigi dan kelainan periodontal sedangkan penyakit yang timbul dari mukosa mulut bisa berasal dari bibir, palatum, dan lidah yang sangat berdampak bagi kesehatan seseorang (Putri dkk. 2009). Traumatic ulcer secara klinis ditemukan ulser yang disertai dengan permukaan yang berwarna putih kekuningan dengan tepi eritematus dan memiliki bentuk lesi yang tergantung dari sumber trauma (Sunarjo dkk. 2015).

Traumatic ulcer dapat berupa ulser tunggal atau multipel, berbentuk simetris atau asimetris, ukurannya tergantung dari trauma yang menjadi penyebab dan biasanya terasa nyeri. Traumatic ulcer kebanyakan dalam keadaan akut, sedangkan lainnya adalah kronis. Karakter pada traumatic ulcer akut yaitu adanya kerusakan pada mukosa dengan batas tepi eritema dan di tengahnya berwarna putih kekuningan, serta menimbulkan rasa nyeri, sedangkan traumatic ulcer kronis bisa

atau tanpa disertai rasa nyeri dengan dasar induratif dan tepi yang meninggi (Scully, 2008).

Ulcer yang terbentuk di mukosa rongga mulut merupakan gambaran lesi oral yang umum dijumpai pada kebanyakan orang di berbagai usia maupun jenis kelamin. Penyebab ulcer yang paling sering yaitu trauma (Prehananto dkk. 2023). Traumatic ulcer adalah lesi jaringan lunak mulut paling umum yang sebagian besar disebabkan oleh trauma mekanis sederhana (Regezi, Sciubba & Jordan 2016). Dalam penelitian yang dilakukan Herawati dan Nur'aeny, ditemukan bahwa trauma mekanis adalah tipe trauma terbanyak pada seluruh penderita Traumatic ulcer (100%) dan persentase yang disebabkan karena tergigit mencapai 54,9%. Ulcer rongga mulut dapat terjadi baik pada mukosa berkeratin maupun mukosa tidak berkeratin. Persentase tertinggi terjadi pada mukosa labial yaitu 43,1%, kemudian pada mukosa bukal 25%. Kedua area ini adalah area yang sangat mudah mengalami iritasi pada saat mengunyah (Herawati dan Nur'aeny 2021). Pada Traumatic ulcer akut, terlihat dasar kuning dengan halo kemerahan, terasa sakit, adanya riwayat trauma, dan penyembuhannya terjadi dalam 7-10 hari jika penyebabnya dihilangkan (Regezi dkk. 2016).

Indonesia mempunyai kekayaan alam yang melimpah. Kekayaan alam ini memberikan manfaat besar bagi kesehatan penduduknya, bahkan bagi penduduk dunia. Obat tradisional dan tanaman obat banyak digunakan oleh masyarakat menengah ke bawah dalam upaya preventif, promotif, dan rehabilitatif (Putra, Dharmayudha & Sudimartini 2016). Pemanfaatan bahan alam dengan memanfaatkan tanaman obat juga digunakan masyarakat untuk mencegah masalah

kesehatan gigi dan mulut serta mengobati penyakit gigi dan mulut (Kristyanti & Lutsina 2023).

Salah satu tumbuhan yang mempunyai khasiat sebagai obat yaitu daun kelor (*Moringa oleifera*). Tanaman kelor (*Moringa oleifera*) anggota famili Moringaceae, berasal dari India, Pakistan, Bangladesh dan Afghanistan . Kelor biasa digunakan untuk pengobatan infeksi bakteri, infeksi fungi penyakit menular seksual, anti inflamasi, malnutrisi dan diare. Daun kelor (*Moringa oleifera*) mengandung saponin 5%, tanin 1,4% dan triterpenoid 5%. Tanin, polifenol serta saponin diketahui dapat merusak sel bakteri dengan cara menghambat sintesis serta merusak membrane sel. Gel merupakan salah satu sediaan farmasi yang memiliki konsistensi setengah padat yang terdiri dari suatu dispersi yang tersusun baik dari partikel anorganik yang berukuran kecil maupun molekul organik yang berukuran besar dan saling diresapi cairan (Ansel 1989).

Polimer-polimer yang digunakan dalam membuat gel meliputi gom alam tragacanth, pektin, carrageen, agar, asam alginat, serta bahan-bahan sintetis dan semi sintetis seperti metilsellulosa, hidroksi etil sellulosa, karboksimetil sellulosa dan karbopol yang merupakan polimer vinil sintetis dengan gugus karboksil yang terionisasi. Dalam membuat suatu formulasi sediaan farmasi yang harus diperhatikan adalah kestabilan suatu zatnya. Hal ini menjadi penting karena memerlukan waktu yang relatif panjang sampai ke pengguna atau pasien serta dalam pembuatannya diproduksi dalam jumlah yang besar. Oleh karena itu sediaan yang diproduksi juga penting untuk dilakukan pengujian terhadap kestabilannya sesuai prosedur yang telah ditentukan. Sediaan gel dapat dikatakan stabil apabila masih berada dalam batas yang telah ditentukan selama dalam waktu periode

penyimpanan dan penggunaan, dengan sifat dan karakteristiknya zat aktif (Sari & Lestari 2022).

Sel makrofag merupakan salah satu sel yang berperan dalam proses penyembuhan traumatic ulcer. Peran makrofag tidak hanya pada fagositosis benda asing yang masuk ke dalam tubuh, makrofag juga menjadi kunci pada proses fibrosis dan angiogenesis. Fibrosis berfungsi agar jaringan dapat pulih dan bertahan dari lingkungan luar, sedangkan angiogenesis berfungsi penting karena tanpa adanya pembuluh darah baru nutrisi tidak dapat diperoleh jaringan, sehingga jaringan akan mengalami kematian (Suryani & Pratiwi 2020). Fase inflamasi yang cepat dalam merespon luka, akan mempercepat juga fase penyembuhan luka selanjutnya (Cooper 2013). Rasa nyeri dari traumatic ulcer sangat mengganggu aktivitas sehari-hari, seperti saat makan, minum, dan berbicara, sehingga mendorong penderita untuk memberikan obat untuk mempercepat proses penyembuhan (Tjahjani 2011). Ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) mempercepat penyembuhan ulcer tikus, terutama bila diberikan pada dosis 15%. Berbagai penelitian telah mengkaji efikasi daun kelor dalam mempercepat penyembuhan ulcer (Herdiani dkk. 2022). Kandungan senyawa flavonoid dalam daun kelor memiliki efek antiinflamasi yang dapat mempercepat proses penyembuhan dan mencegah terjadinya peradangan (Pratama dkk. 2023). Kandungan tanin yang terkandung dalam daun kelor dapat bermanfaat sebagai astringen yang dapat menghentikan pendarahan, mempercepat proses penyembuhan luka dan inflamasi membran mukosa, dan meregenerasi jaringan baru. Tanin termasuk golongan senyawa polifenol, tanin dapat bekerja mempercepat pembentukan jaringan baru dan melindungi luka dari infeksi dan bertindak sebagai

antiseptik (Hakim dkk. 2021). Senyawa saponin yang terkandung dapat berfungsi sebagai antiseptik yang dapat membunuh kuman dan mencegah bertumbuhnya mikroorganisme yang timbul pada luka sehingga luka tidak menjadi infeksi yang berat (Wijaya dkk. 2014). Kandungan senyawa fenol yang terkandung pada daun kelor memiliki efektivitas antibakteri yang merupakan hal penting dalam penyembuhan luka. Fenol dapat bekerja dengan menghambat produksi sitokin proinflamasi TNF- α . (Annisa Primadhamanti, Diah Astika Winahyu & Jaulin 2018).

Berdasarkan uraian di atas, penulis ingin melakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui pengaruh dari pemakaian gel ekstrak daun kelor dengan konsentrasi 15% dan Na-CMC 3% terhadap jumlah makrofag traumatic ulcer pada tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) yang mengalami diabetes.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas maka dapat dirumuskan masalah apakah pengaruh gel ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) terhadap jumlah sel makrofag pada penyembuhan traumatic ulcer pada tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) yang mengalami diabetes.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian gel ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) terhadap jumlah makrofag traumatic ulcer pada tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) yang mengalami diabetes.

1.3.2 Tujuan Khusus

Mengetahui potensi gel ekstrak daun kelor sebagai obat anti inflamasi pada traumatic ulcer tikus wistar yang mengalami diabetes.

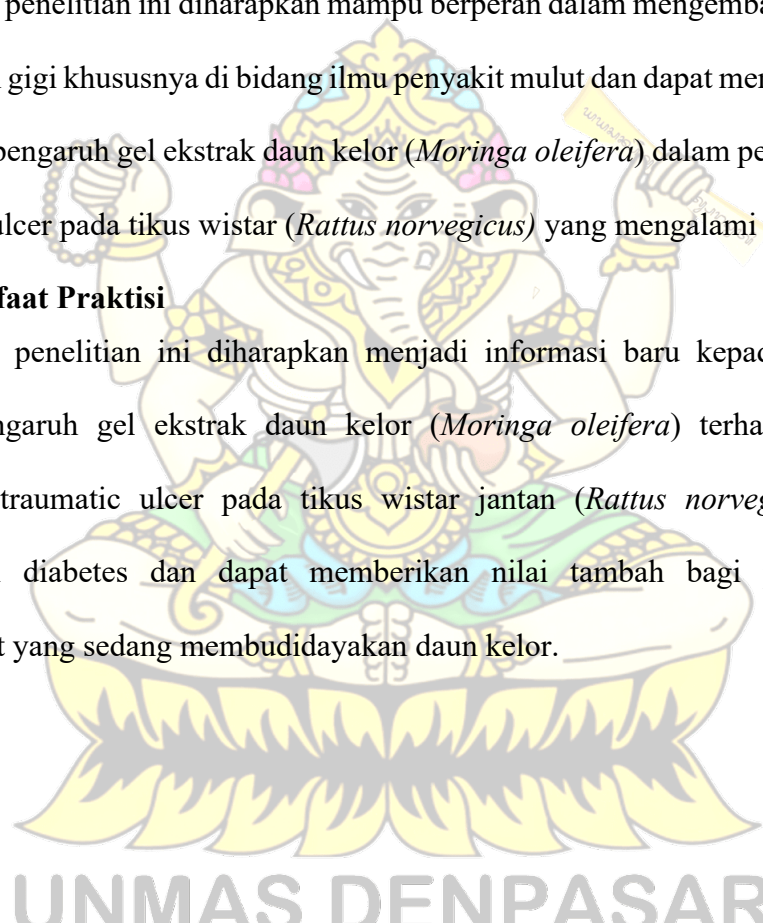
1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

Hasil penelitian ini diharapkan mampu berperan dalam mengembangkan ilmu kedokteran gigi khususnya di bidang ilmu penyakit mulut dan dapat memberi kajian mengenai pengaruh gel ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) dalam penyembuhan traumatic ulcer pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang mengalami diabetes.

1.4.2 Manfaat Praktisi

Hasil penelitian ini diharapkan menjadi informasi baru kepada pembaca terkait pengaruh gel ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) terhadap jumlah makrofag traumatic ulcer pada tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) yang mengalami diabetes dan dapat memberikan nilai tambah bagi petani atau masyarakat yang sedang membudidayakan daun kelor.



UNMAS DENPASAR

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Traumatic Ulcer

Traumatic ulcer adalah lesi jaringan lunak mulut paling umum yang Sebagian besar disebabkan oleh trauma mekanis sederhana, dan hubungan sebab-akibat biasanya terlihat jelas. Sebagian besar traumatic ulcer disebabkan oleh trauma yang tidak disengaja dan umumnya muncul di daerah yang mudah terjepit atau terkikis di antara gigi seperti bibir bawah, lidah, dan mukosa bukal (Regezi dkk. 2016).

2.1.1 Etiologi Traumatic Ulcer

Ulcer mukosa tunggal dapat disebabkan oleh trauma fisik, mekanis, termal, atau kimia secara langsung pada mukosa atau bahkan kerusakan pembuluh darah yang menyebabkan kerusakan jaringan dan ulcerasi. Contoh trauma fisik atau mekanis secara langsung yaitu cedera gigitan akut yang sering terjadi pada mukosa mulut dan mungkin menjadi sangat parah bila terjadi saat mukosa mati rasa setelah anestesi lokal untuk prosedur perawatan gigi. Cedera traumatic juga dapat disebabkan oleh maloklusi, pemasangan gigi palsu yang tidak pas, terlalu rajin menyikat gigi dan memakai benang gigi, kebiasaan melukai diri sendiri, dan tindakan di mulut (Woo, Setterfield & Greenberg 2021). Protesis, paling umum gigi palsu, sering dikaitkan dengan traumatic ulcer yang kemungkinan bersifat akut atau kronis. Traumatic ulcer juga dapat bersifat iatrogenik yang diakibatkan secara tidak sengaja oleh praktisi kesehatan selama prosedur diagnostik, bedah, atau medis. Manipulasi jaringan yang berlebihan atau konsentrasi pada perawatan

jaringan keras dapat menyebabkan cedera jaringan lunak yang tidak disengaja (Regezi dkk. 2016).

Bahan kimia juga dapat mengakibatkan ulcer karena keasaman atau alkalinitasnya, kemampuannya untuk bertindak sebagai iritan lokal, atau sebagai alergen kontak. Selain itu, prosedur pemutihan gigi yang menggunakan zat pengoksidasi kuat seperti hidrogen peroksida 30% juga dapat menyebabkan luka bakar. Ulcer juga sering terjadi selama menjalani terapi radiasi dan kemoterapi anti kanker jenis tertentu. Pada keganasan tersebut, khususnya karsinoma sel skuamosa yang diterapi dengan radiasi dosis besar sering menyebabkan munculnya ulcer pada jaringan. Sedangkan, pada keganasan seperti limfoma yang diterapi dengan dosis yang lebih rendah, kemungkinan akan menyebabkan munculnya ulcer tetapi tidak terlalu parah dan durasinya lebih singkat. Jika ulcer tetap bersih, penyembuhan spontan terjadi tanpa jaringan parut (Regezi dkk. 2016).

2.1.2 Gambaran Klinis

Gambaran klinis traumatic ulcer dapat muncul dalam bentuk ulcerasi akut dan nekrosis mukosa dengan riwayat cedera yang jelas. Luas ulcerasi bergantung pada agen yang terlibat dan lokasi ulcerasi bergantung pada aktivitas yang terlibat. Luka bakar yang disebabkan oleh panas yang tinggi umumnya cukup luas, mengenai bibir, dan lebih sering dijumpai pada anak kecil dan balita. Lesi awal terlihat hangus dan kering yang kemudian akan terkelupas, dan mungkin akan terjadi pendarahan yang berlebihan ketika struktur vital di bawahnya terbuka (Woo dkk. 2021). Luka bakar yang dikarenakan makanan dan minuman panas umumnya berukuran kecil dan terlokalisasi pada mukosa palatal keras atau bibir dan biasanya terlihat pada remaja dan dewasa. Area tersebut biasanya muncul sebagai area nyeri tekan dan

eritema yang kemudian akan berkembang menjadi ulcer dalam beberapa jam setelah cedera (Woo dkk. 2021). Traumatic ulcer akut pada membran mukosa mulut menunjukkan tanda dan gejala klinis radang akut, termasuk derajat nyeri, kemerahan, dan pembengkakan yang bervariasi. Ulcernya ditutupi eksudat fibrinosa berwarna putih kekuningan dan dikelilingi halo eritematosa. Pada traumatic ulcer akut, terlihat dasar kuning dengan halo kemerahan, terasa sakit, adanya riwayat trauma, dan penyembuhannya terjadi dalam 7-10 hari jika penyebabnya dihilangkan (Regezi dkk. 2016).

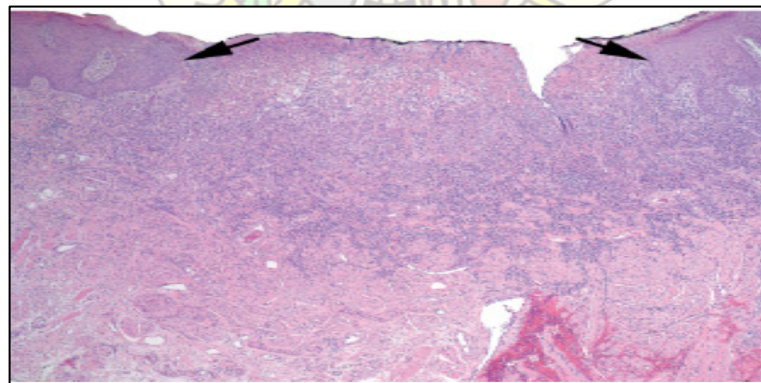
Traumatic ulcer kronis dapat menimbulkan sedikit rasa sakit atau tidak ada rasa sakit. Traumatic ulcer kronis ini ditutupi oleh membran kekuningan dan dikelilingi oleh tepi yang meninggi yang mungkin menunjukkan hiperkeratosis. Indurasi sering dikaitkan dengan lesi ini karena disebabkan oleh pembentukan luka dan infiltrasi sel inflamasi kronis. Penyembuhan traumatic ulcer kronis akan tertunda bila terjadi iritasi terutama lesi pada lidah. Gambaran klinisnya menyerupai karsinoma dan ulcer infeksius. Ulcerasi mukosa yang berhubungan dengan terapi kanker dimulai sekitar 10 hari setelah inisiasi radiasi dan/atau kemoterapi. Dengan radiasi, lesi terlihat di seluruh daerah yang dilalui radiasi. Namun, pada kemoterapi, lesi terlihat terutama pada mukosa yang dapat digerakkan seperti mukosa bukal, lateral dan ventral lidah, langit-langit lunak, dan orofaring (Regezi dkk. 2016).



Gambar 2.1 Traumatic ulcer pada mukosa labial (lewis 2019)

2.1.3 Histopatologi Traumatic Ulcer

secara histopatologi traumatic ulcer kehilangan permukaan epitel yang akan diganti jaringan fibrin yang mengandung neutrofil hal ini merupakan tanda terjadinya inflamasi yang menimbulkan permukaan epitel mukosa tipis sehingga pada proses penyembuhan terjadi penebalan epitel pada ulcer, ulcer ditutupi oleh eksudat fibrinous dengan jaringan granulasi yang mendasari diarea yang sama serta terdapat infiltrate limfosit. Regenerasi epitel dimulai pada tepi ulcer, dengan sel-sel yang berproliferasi bergerak di atas dasar jaringan granulasi dan terjadi pembekuan fibrin. Penegakkan diagnosis dapat dilakukan secara pemeriksaan subyektif, obyektif, dan pemeriksaan penunjang. Perawatan traumatic ulcer bertujuan menurunkan kadar leukosit yang tinggi untuk mempercepat repair dan remodeling serta menambah ketebalan epitel pada lesi.



Gambar 2.2 Histopatologi Ulcer (Thompson 2011)

2.1.4 Fase Penyembuhan Traumatic Ulcer

Ulcer dapat disebabkan oleh trauma fisik berupa tergigit, adanya permukaan gigi yang tajam akibat karies, tepian restorasi yang tajam karena kurang baiknya *finishing polishing*, tumpatan yang pecah, memakan makanan yang masih panas, *reccurent aphtous stomatitis*, trauma kimia seperti *aspirin burn*, serta kekurangan zat besi, vitamin B12, dan asam folat. Penegakan diagnosis ulcer yang tepat dapat

mempermudah tenaga Kesehatan dalam pemberian terapi yang sesuai sehingga meminimalkan ulcer agar tidak berkembang menjadi semakin parah. Lesi traumatic ulcer dapat sembuh dengan sendirinya dalam waktu 10 hingga 14 hari apabila iritan atau penyebab dihilangkan karena dalam rentang waktu tersebut akan terjadi keratinisasi dan pembaharuan sel-sel epitel mukosa oral. Penanganan traumatic ulcer yang utama ialah menghilangkan penyebab trauma dan pemberian obat Anti inflamasi, seperti kortikosteroid topical dan intralesi, juga anestetikum lokal. Mengingat kejadian traumatic ulcer sering ditemukan dalam praktek sehari-hari maka penulis tertarik untuk membahas mengenai penyebab, tanda dan gejala, penampakan klinis, serta tatalaksana traumatic ulcer pada seorang pasien yang mengalami oklusi traumatic (Suryani & Pratiwi 2020).

Penegakan diagnosis ulcer yang tepat dapat mempermudah tenaga Kesehatan dalam pemberian terapi yang sesuai sehingga meminimalkan ulcer agar tidak berkembang menjadi lebih parah. Lesi traumatic ulcer dapat sembuh dengan sendirinya dalam waktu 10 hingga 14 hari apabila iritan atau penyebab dihilangkan karena dalam rentang waktu tersebut akan terjadi proses keratinisasi dan pembaharuan sel-sel epitel mukosa oral. Penanganan traumatic ulcer yang utama ialah menghilangkan penyebab utama dan pemberian obat antiinflamasi, seperti kortikosteroid topical dan intralesi, juga anestetikum lokal. Beberapa gambaran klinis traumatic ulcer akibat trauma mekanik bervariasi, sesuai dengan intensitas dan ukuran dari penyebabnya. Biasanya gambaran klinis traumatic ulcer berupa lesi tunggal yang berbentuk oval dan cekung. Bagian tengah ulcer berwarna kuning ke abu-abuan atau putih keabu-abuan dengan bagian pinggir terdapat kemerahan.

Permukaan lesi halus dan pada palpasi lunak serta bentuk lesi tidak teratur (Suryani & Pratiwi 2020).

Ukuran lesi biasanya 1-8mm, selain itu ukuran lesi juga dapat bervariasi dan tergantung trauma yang menjadi penyebab. Lokasi lesi terdapat di bagian tepi lidah, mukosa bukal, mukosa dalam bibir, gingiva dan bagian palatum. Lesi yang disebabkan oleh trauma karena tekanan gigi tiruan sering terletak pada tepi plat gigi tiruan. Dari anamnesa, traumatic ulcer pada pasien dengan trauma oklusi terjadi karena trauma pada mukosa yang dapat menimbulkan luka. Luka yang terbuka mengakibatkan terjadinya inflamasi sehingga memerlukan proses kompleks untuk dapat kembali sembuh. Proses penyembuhan luka melewati tahap, proliferasi, dan remodeling. Inflamasi merupakan respon tubuh yang bertujuan proteksi untuk menghalangi dan menghilangkan penyebab serta membuang sel dan jaringan nekrotik pada luka. Makrofag memegang peranan penting dalam penyembuhan luka. Sel-sel ini melakukan fagositosis bakteri yang telah mengalami nekrosis, dan menyekresi sitokin dan mediator proinflamasi seperti interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), dan *tumor necrosis factor-α* (TNF-α) (Sunarjo dkk. 2020).

Makrofag muncul pada 48-96 jam setelah terjadinya perlukaan serta dapat mempercepat fase proliferasi. Proses ini dilakukan dengan memproduksi *Growth Factor-B (TGFB)*, *Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)*, dan *Fibroblast Growth Factor (FGF)* sehingga proses penyembuhan dapat dilanjutkan dan dipercepat. Pada hari ketujuh setelah terjadi luka, jumlah makrofag mulai menurun karena fase inflamasi sudah berakhir dan memasuki fase proliferasi (Ricardo& Oktariana 2024).

a) Fase Inflamasi (Fase Awal)

Pada fase inflamasi terjadi suatu proses hemostasi yang berlangsung cepat dan dimulainya suatu siklus regenerasi dari suatu jaringan. Fase ini dimulai setelah cidera terjadi sampai hari ke-5 pasca cedera. Tujuan utama dari fase inflamasi adalah hemostasis, yaitu hilangnya suatu jaringan yang mati dan pencegahan terjadinya kolonisasi maupun infeksi oleh agen mikrobial patogen. Pada fase inflamasi awal, ketika jaringan rusak, pembuluh darah pada luka akan terpotong dan akan terjadi pendarahan (Cohen & Cohen-Levy 2014).

Saat terjadinya luka, komponen jaringan yang termasuk meliputi fibrillar collagen dan tissue factor. Komponen ini akan mengaktifasi jalur koagulasi ekstrinsik dan mencegah terjadinya perdarahan yang berkelanjutan. Pembuluh darah yang cedera akan mengakibatkan mudahnya sirkulasi berbagai elemen darah ke lokasi luka. Agregasi platelet akan membentuk plak pada pembuluh darah yang cedera. Selama berlangsungnya proses ini, platelet akan mengalami degranulasi dan melepaskan beberapa growth factor, seperti platelet-derived growth factor (PDGF) dan transforming growth factor- β (TGF- β). Hasil akhir dari kaskade koagulasi jalur intrinsik dan ekstrinsik adalah konversi fibrinogen menjadi fibrin (Gurtner 2007).

Sel neutrofil akan menginfiltrasi matriks fibrin dan mengisi kavitas luka segera setelah terjadinya luka. Migrasi neutrofil ke daerah luka dapat juga disebabkan oleh karena terjadinya peningkatan permeabilitas kapiler akibat terlepasnya serotonin dan histamin oleh sel mast dan jaringan ikat. Pada umumnya neutrofil akan ditemukan pada dua hari pertama dan berperan penting untuk memfagositosis jaringan mati dan mencegah terjadinya infeksi. Keberadaan neutrofil yang berkepanjangan merupakan penyebab utama terjadinya konversi dari

luka akut menjadi luka kronis yang tak kunjung sembuh (Landen dkk. 2016). Setelah 28-72 jam, makrofag akan mengikuti neutrofil untuk bermigrasi ke area luka dan akan menjadi sel predominan setelah hari ke-3 pasca cedera. Debris dan bakteri akan difagositosis oleh makrofag. Makrofag juga berperan utama dalam memproduksi berbagai growth factor yang akan dibutuhkan dalam produksi matriks ekstraseluler oleh fibroblas dan pembentukan neovaskularisasi. Oleh karena itu keadaan makrofag sangat penting dalam fase penyembuhan ini (Jose & Anggowarsito 2014).

Limfosit dan sel mast merupakan sel terakhir yang bergerak menuju luka dan dapat ditemukan pada hari ke-5 sampai ke-7 pasca cedera (Gurtner 2007). Fase ini disebut dengan lag phase atau fase lamban dikarenakan reaksi dari pembentukan kolagen baru sedikit, belum ada tensile strength, di mana pertautan luka hanya dipertahankan oleh fibrin dan fibronectin. Pada akhir fase inflamasi, mulai terbentuk jaringan granulasi yang berwarna kemerahan, lunak dan granuler. Jaringan granulasi merupakan suatu jaringan yang kaya akan vaskuler, berumur singkat, kaya akan fibroblas, kapiler dan sel radang namun tidak mengandung ujung saraf (Gurtner 2007).

b) Fase Proliferasi

Fase proliferasi dapat pula disebut dengan fase fibroplasia atau fase regenerasi dan akan berlangsung pada hari ke-5 hingga hari ke-21 pasca cedera. Keratinosit yang terdapat pada tepi luka mulai bekerja beberapa jam pasca cedera, menginduksi terjadinya reepitelialisasi (Nielson dkk. 2017). Pada fase ini matriks fibrin yang didominasi oleh platelet dan makrofag akan secara sedikit demi sedikit digantikan oleh jaringan granulasi yang tersusun dari kumpulan fibroblast,

makrofag dan sel endotel yang membentuk matriks ekstraseluler dan neovascular (Gurtner 2007). Makrofag akan melepaskan PDGF dan epidermal growth factor (EGF) yang kemudian akan memicu migrasi dan proliferasi dari fibroblast.

Fibroblast berasal dari sel mesenkim yang belum terdiferensiasi, menghasilkan mukopolisakarida, asam aminoglisin dan prolin yang merupakan bahan dasar serat kolagen yang akan mempertautkan luka. Serat kolagen akan dibentuk dan juga dihancurkan kembali untuk menyesuaikan tegangan luka. Proses ini akan diiringi dengan penarikan tepi luka yang pada akhirnya akan meningkatkan kekuatan regangan luka. Fibroblast juga akan memformulasikan keratinosit growth factor-2 (KGF-2) dan interleukin-6 (IL-6) yang kemudian akan menyebabkan perpindahan keratinosit pada tepi luka ke area membran basal dan mengalami proliferasi dan berdiferensiasi untuk membentuk epidermis sebagai proses dari epitelisasi kulit luka. Hal yang menarik dari fase proliferasi adalah bahwa pada suatu titik tertentu, seluruh proses yang telah dijabarkan di atas harus dihentikan. Fibroblast akan menghilang segera setelah matriks kolagen mengisi kavitas luka dan pembentukan neovaskular akan menurun melalui proses apoptosis. Kegagalan regulasi pada tahap inilah yang hingga saat ini dianggap sebagai suatu penyebab kelainan fibrosis seperti jaringan parut hipertrofik (Nielson dkk. 2017).

c) Fase Remodeling

Fase remodeling atau fase maturasi merupakan fase ketiga dan terakhir. Fase ini akan berlangsung mulai dari hari ke-21 hingga sekitar 1 tahun. Selama fase ini dimulai, jaringan baru yang terbentuk akan disusun sedemikian rupa seperti jaringan asalnya. Fase ini segera dimulai segera setelah kavitas luka terisi oleh jaringan granulasi dan proses reepitelialisasi usai. Perubahan yang terjadi adalah

penurunan kepadatan sel dan vaskularisasi, pembuangan matriks temporer yang berlebihan dan penataan serat kolagen sepanjang garis luka untuk meningkatkan kekuatan jaringan baru. Fase akhir dari penyembuhan luka ini dapat berlangsung selama bertahun-tahun (Gurtner 2007). Pada fase ini, luka akan mengecil dan kolagen mengalami restrukturisasi. Penyusutan luka terjadi akibat dari aksi miofibroblas, yakni fibroblast yang mengandung serat mikrofilamen aktin di dalam sel.

Kolagen tipe III secara bertahap digantikan oleh kolagen tipe I selama fase ini dengan bantuan *matrix metalloproteinase* (MMP) yang disekresi oleh fibroblast, makrofag dan sel endotel. Sebagian besar kolagen pada kulit, sekitar 80% adalah kolagen tipe I yang memungkinkan terjadinya tensile strength pada kulit (Gurtner 2007). Pada fase ini, terjadi keseimbangan antara produksi dan pemecahan kolagen. Kolagen yang berlebihan akan dipecah oleh enzim kolagenase dan kemudian diserap. Sisa kolagen akan menyusut sesuai dengan tegangan yang ada (Gurtner 2007).

Hasil akhir dari fase ini akan berupa jaringan parut yang pucat, tipis, lemas dan mudah digerakkan dari lapisan dasarnya. Awalnya, kolagen disusun secara tidak beraturan, sehingga memerlukan lysyl hydroxylase untuk mengubah lisin menjadi hidroksilisin yang diyakini bertanggung jawab terhadap terjadinya cross-linking antar molekul kolagen. Cross-linking ini merupakan factor yang menyebabkan terjadinya tensile strength sehingga luka menjadi lebih tahan terhadap robekan atau tidak mudah terkoyak lagi. Tensile strength akan meningkat secara signifikan dalam enam minggu pertama, dan kemudian akan terus meningkat secara perlahan selama satu hingga dua tahun. Secara umum, tensile strength pada

kulit dan fascia tidak akan pernah mencapai 100%, namun hanya sekitar 80% dari normal (Schultz 2007). Enzim metalloproteinase matriks yang dihasilkan oleh makrofag, fibroblast dan sel endotel akan mendegradasi kolagen tipe III. Kekuatan jaringan parut bekas luka akan meningkat seiring dengan perubahan tipe kolagen dan pembentukan cross-linking dalam jaringan kolagen. Pada tahap akhir remodeling, kekuatan jaringan baru hanya mencapai sekitar 70% dari kekuatan jaringan aslinya (Gurtner 2007).

2.2 Diabetes Melitus

2.2.1 Definisi Diabetes Melitus

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit yang diakibatkan terganggunya proses metabolisme glukosa di dalam tubuh yang disertai berbagai kelainan metabolik akibat gangguan hormonal, yang menimbulkan berbagai komplikasi kronik pada mata, ginjal, dan pembuluh darah, disertai lesi pada membran basalis dengan karakteristik hiperglikemia (American Diabetes Association 2023).

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit gangguan metabolic menahun akibat pankreas tidak memproduksi cukup insulin atau tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang diproduksi secara efektif, akibatnya terjadi peningkatan konsentrasi glukosa di dalam darah atau hiperglikemia (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia 2019). diabetes melitus merupakan suatu penyakit kronis yang menimbulkan gangguan multisistem dan mempunyai karakteristik hiperglikemia yang disebabkan defisiensi insulin atau kerja insulin yang tidak adekuat (Smeltzer & Bare 2019)

Daibetes melitus adalah penyakit kronis progresif yang ditandai dengan ketidakmampuan tubuh untuk melakukan metabolisme karbohidrat, lemak dan

protein, berpengaruh ke hiperglikemia (kadar glukosa darah tinggi. Dari pengertian-pengertian di atas dapat disimpulkan bahwa DM adalah penyakit metabolik ketika tubuh tidak dapat menghasilkan cukup insulin atau tidak dapat menggunakan insulin yang ditandai dengan ketidakmampuan tubuh untuk melakukan metabolisme karbohidrat lemak dan protein sehingga terjadi peningkatan kadar glukosa dalam darah yaitu gula darah sewaktu melebihi 200 mg/dl dan gula darah puasa melebihi 126 mg/dl (Black & Hawks 2014).

2.2.2 Klasifikasi Diabetes Melitus

Menurut Black (2014), klasifikasi DM dibagi menjadi 4 yaitu:

a) DM tipe I

Pada diabetes tipe I terdapat ketidak mampuan untuk menghasilkan insulin karena sel-sel beta pankreas telah dihancurkan oleh proses autoimun. Kelainan ini terjadi karena kerusakan sistem imunitas yang merusak sel-sel pulau Langerhans di pankreas yang kemudian berdampak pada penurunan insulin.

b) DM tipe II

Tipe diabetes ini disebabkan oleh kegagalan relatif sel beta oleh jaringan perifer untuk menghambat produksi glukosa oleh hati.

c) DM tipe lain

Merupakan DM yang berhubungan dengan keadaan atau sindrom tertentu hiperglikemik terjadi karena penyakit lain yaitu penyakit pankreas, hormonal, obat atau bahan kimia, endokrinopati, kelainan reseptor insulin, sindroma genetik tertentu.

d) DM Gestasional

Pada tipe diabetes ini biasanya terjadi pada trimester kedua atau ketiga pada kehamilan. Disebabkan oleh hormon yang disekresikan plasenta dan menghambat kerja insulin. dan resistensi insulin. Resistensi insulin adalah turunny kemampuan insulin untuk merangsang pengambilan glukosa.

2.2.3 Etiologi Diabetes Melitus

Etiologi Diabetes Melitus menurut Nurarif & Nurhadi (2015), yaitu:

a). Diabetes Melitus Tergantung Insulin (DMTI) tipe 1

Diabetes yang terkandung pada insulin ditandai dengan penghancuran sel-sel beta pancreas yang disebabkan oleh:

- 1). Faktor genetik : Penderita diabetes tidak mewarisi diabetes tipe 1 itu sendiri, tetapi mewarisi suatu predisposisi atau kecenderungan genetik kearah terjadinya diabetes tipe 1.
- 2). Faktor imunologi : Pada DM tipe 1 terdapat bukti adanya suatu respon autoimun. Ini merupakan respon abnormal dimana antibody terarah pada jaringan normal tubuh dengan cara bereaksi terhadap jaringan tersebut yang dianggapnya seolah-olah jaringan asing.
- 3). Faktor Lingkungan : Faktor eksternal yang dapat memicu destruksi sel β pankreas, sebagai contoh hasil penyelidikan menyatakan bahwa virus atau toksin tertentu dapat memicu proses autoimun yang dapat menimbulkan destruksi sel β pankreas.

b). Diabetes Melitus Tak Tergantung Insulin (DMTTI) tipe II

Disebabkan oleh kegagalan relative beta dan resisten insulin. Secara pasti penyebab dari DM tipe II ini belum diketahui, faktor genetic diperkirakan

memegang peranan dalam proses terjadinya resistensi insulin. DMTTI atau Non Insulin Dependent Diabetes Melitus (NIDDM) merupakan suatu kelompok heterogen pada diabetes yang lebih ringan, terutama dijumpai pada orang dewasa, namun terkadang dapat timbul pada masa kanak-kanak. Faktor resiko yang berhubungan dengan proses terjadinya DM tipe II diantaranya ialah:

- 1) Usia (resistensi insulin cenderung meningkat pada usia > 65 tahun).
- 2) Obesitas.
- 3) Riwayat keluarga.
- 4) Kelompok etnik.

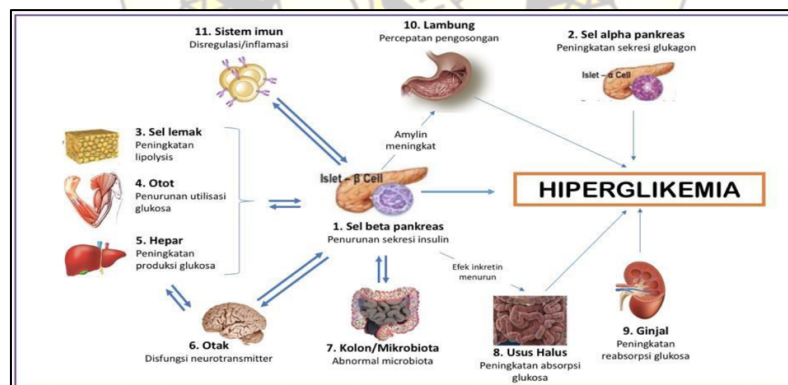
2.2.4 Patofisiologi Diabetes Melitus

Pada DM terdapat dua masalah utama yang berhubungan dengan insulin, yaitu resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin. Normalnya insulin akan terikat dengan reseptor khusus pada permukaan sel. Sebagai akibat terikatnya insulin dengan reseptor tersebut, terjadi suatu rangkaian reaksi dalam metabolisme glukosa dalam sel. Resistensi insulin disertai dengan penurunan reaksi intrasel. Dengan demikian insulin menjadi tidak efektif untuk menstimulasi pengambilan oleh jaringan. Ada beberapa faktor yang diperkirakan memegang peranan dalam proses terjadinya resistensi insulin. Antara lain yaitu faktor genetik, usia (resistensi insulin cenderung meningkat pada usia di atas 65 tahun), obesitas, riwayat keluarga dan kelompok etnik tertentu seperti golongan Hispanik serta penduduk asli Amerika (Wulandari 2024).

Untuk mengatasi resistensi insulin dan mencegah terbentuknya glukosa dalam darah, harus terdapat peningkatan jumlah insulin yang disekresikan. Pada pasien toleransi glukosa terganggu, keadaan ini terjadi akibat sekresi insulin yang

berlebihan dan kadar glukosa akan dipertahankan pada tingkat yang normal atau sedikit meningkat (Wulandari 2024).

Namun demikian jika sel-sel beta tidak mampu mengimbangi peningkatan kebutuhan akan insulin, maka kadar glukosa akan meningkat dan terjadi DM (Wulandari 2024). Meskipun terjadi gangguan sekresi insulin yang merupakan ciri khas DM, namun masih terdapat insulin dengan jumlah yang adekuat untuk mencegah pemecahan lemak dan produksi badan keton yang menyertainya. Karena itu ketoasidosis diabetes jarang terjadi pada DM. Jika DM tidak terkontrol dapat menimbulkan masalah akut lainnya yang dinamakan sindrom hiperglikemik hyperosmolar nonketotic (HHNK) (Wulandari 2024).



Gambar 2.3 Proses Patofisiologi Diabetes Melitus (Schwartz 2016)

2.2.5 Streptozocotin pada Pembuatan Model Diabetes

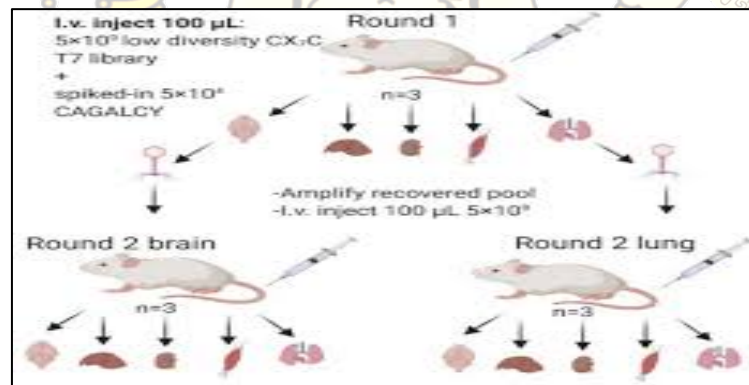
Diabetes mellitus dapat dikategorikan dalam tiga tipe. Diabetes tipe 1 adalah kondisi diabetes karena kekurangan insulin akibat ketidak mampuan tubuh memproduksi insulin. Diabetes mellitus tipe 2 merupakan kumpulan gejala yang timbul oleh adanya peningkatan kadar glukosa darah akibat kekurangan insulin baik absolut maupun relatif (Suyono 2005). Diabetes tipe 3 kondisi yang sering teramati

pada saat wanita hamil. Setelah melahirkan kadar glukosa darah kembali dalam kisaran normal. Percobaan penelitian mengenai DM dengan menggunakan hewan model didasarkan pada patogenesis penyakit tersebut pada manusia yang bersifat kronis atau berlangsung menahun. Pada saat ini telah dilakukan penelitian menggunakan hewan model yang secara patologis dibuat menderita DM. Kondisi patologis pada hewan model dibuat untuk melakukan pencegahan, mengetahui pathogenesis penyakit, menetapkan diagnosis, dan terapi yang digunakan dalam penanganan penyakit DM. Meskipun demikian, kondisi patologis hewan model tersebut tidak sepenuhnya menggambarkan kondisi *Saputra dkk.* patologis secara nyata pada manusia (Alwan 1994).

Pada hewan model, DM sering disebabkan akibat pemberian aloksan maupun streptozotocin (STZ) yang dapat mengakibatkan kerusakan pada sel beta langerhans pankreas (Yuliantika dkk. 2013). Aloksan adalah senyawa kimia yang digunakan untuk menginduksi diabetes pada binatang percobaan. Aloksan merupakan senyawa hidrofilik yang tidak stabil dan toksik selektif terhadap hati dan ginjal, tetapi dalam dosis tertentu menyebabkan destruktif selektif pada sel beta pankreas. Aloksan murni diperoleh dari oksidasi asam urat oleh asam nitrat. Waktu paruh aloksan pada pH 7,4 dan suhu 370 C adalah 1,5 menit dan sangat mudah teroksidasi (Yuda 2013).

Berbeda halnya dengan aloksan, senyawa streptozozin memiliki waktu paruh yang cukup lama dan tidak mudah teroksidasi. Streptozotocin bekerja dengan cara membentuk radikal bebas sangat reaktif yang dapat menimbulkan kerusakan pada membran sel, protein, dan *deoxyribonucleic acid* (DNA), sehingga menyebabkan gangguan produksi insulin oleh sel beta langerhans pankreas (Wilson 1988).

streptozotocin memasuki sel beta langerhans pankreas melalui *glucose transporter* 2 (GLUT 2) dan menyebabkan alkilasi. Hal ini didahului oleh pembatasan pembentukan adenosin trifosfat pada mitokondria akibat pembentukan radikal bebas, peningkatan enzim *xanthine oxidase* dan penghambatan siklus Krebs (Szkudelski 2001). Terdapat dua tipe diabetes mellitus akibat induksi streptozotocin (STZ), yaitu diabetes mellitus tipe 1 dan diabetes mellitus tipe 2 (Yaturu 2011). Penelitian ini dimaksudkan untuk membuat kondisi diabetik eksperimental pada hewan coba tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan dengan penggunaan agen diabetagonik streptozotocin.



Gambar 2.4 Proses pembuatan tikus diabetes menggunakan STZ (Yaturu 2011).

2.3 Daun Kelor (*Moringa oleifera*)

Tanaman kelor (*Moringa oleifera*) merupakan salah satu jenis tanaman tropis yang sudah tumbuh dan berkembang di daerah tropis seperti Indonesia. Tanaman kelor merupakan tanaman perdu dengan ketinggian 7-11 meter dan tumbuh subur mulai dari dataran rendah sampai ketinggian 700 m di atas permukaan laut. Kelor dapat tumbuh pada daerah tropis dan subtropis pada semua jenis tanah, tahan terhadap musim kering dengan toleransi terhadap kekeringan sampai 6 bulan serta

mudah dibiakkan dan tidak memerlukan perawatan yang intensif (Simbolan & Katharina 2007).

Terdapat beberapa julukan untuk pohon kelor, antara lain; The Miracle Tree, Tree For Life dan Amazing Tree. Julukan tersebut muncul karena bagian pohon kelor mulai dari daun, buah, biji, bunga, kulit, batang, hingga akar memiliki manfaat yang luar biasa. Di samping itu, tanaman kelor memiliki beberapa kandungan yang bermanfaat, sehingga sangat berpotensi digunakan dalam pangan, kosmetik dan industri (Anwar dkk. 2007).

Pemanfaatan tanaman kelor di Indonesia saat ini masih terbatas. Masyarakat biasa menggunakan daun kelor sebagai pelengkap dalam masakan sehari-hari, tidak sedikit yang menjadikan tanaman kelor hanya sebagai tanaman hias yang tumbuh pada teras-teras rumah, bahkan di beberapa wilayah di Indonesia pemanfaatan daun kelor lebih banyak untuk memandikan jenazah, meluruhkan jimat, dan sebagai pakan ternak (Dewi 2016). Perkembangan zaman yang semakin maju ditambah dengan kemudahan akses informasi perlahan mempengaruhi pola hidup masyarakat. Selektif dalam memilih jenis menu makanan sehari-hari dengan lebih banyak memperhatikan nilai gizi demi menjaga kesehatan tubuh. Banyaknya ragam pilihan makanan, menjadikan daun tanaman kelor sebagai makanan warisan kadang ditinggalkan. Mengingat fungsi dan manfaat tanaman kelor yang sangat beragam, baik untuk pangan, obat-obatan, maupun lingkungan maka informasi terkait manfaat tanaman kelor perlu disosialisasikan secara masif kepada masyarakat, agar dapat dibudidayakan secara luas dan dimanfaatkan secara optimal (Anwar dkk. 2007).



Gambar 2.5 Daun kelor (Palupi 2007).

2.3.1 Kandungan Daun Kelor

Salah satu bagian dari tanaman kelor yang telah banyak diteliti kandungan gizi dan kegunaannya baik untuk bidang pangan dan kesehatan adalah bagian daun. Di bagian tersebut terdapat ragam nutrisi, di antaranya kalsium, besi, protein, vitamin A, vitamin B dan vitamin C (Misra 2014). Kandungan zat gizi daun kelor lebih tinggi jika dibandingkan dengan sayuran lainnya yaitu berada pada kisaran angka 17.2 mg/100 g (Yameogo dkk. 2011). Selain itu, di dalam daun kelor juga terdapat kandungan berbagai macam asam amino, antara lain asam amino yang berbentuk asam aspartat, asam glutamat, alanin, valin, leusin, isoleusin, histidin, lisin, arginin, venilalanin, triptopan, sistein dan methionin (Simbolan 2007). Kandungan fenol dalam daun kelor segar sebesar 3.4% sedangkan pada daun kelor yang telah diekstrak sebesar 1.6% (Folid dkk. 2007). Penelitian lebih lanjut menyebutkan bahwa daun kelor mengandung antioksidan tinggi dan antimikrobia (Das 2012). Hal ini disebabkan oleh adanya kandungan asam askorbat, flavonoid, phenolic, dan karatenoid (Anwar dkk. 2007).

No.	Analisis Nutrisi	Satuan	Per 100 gram bahan	
			Daun Segar	Daun Kering
N U T R I S I				
1.	Kalsium	Miligram	440	2.003
2.	Kalori	Calori	92	205
3.	Karbohidrat	Gram	12,5	38,2
4.	Copper	Miligram	0,07	0,57
5.	Lemak	Gram	1,70	2,3
6.	Serat	Gram	0,90	19,7
7.	Zat Besi	Miligram	0,85	28,2
8.	Magnesium	Miligram	42	368
9.	Fospor	Miligram	70	204
10.	Potassium	Miligram	259	1,324
11.	Protein	Gram	6,70	27,1
12.	Zinc	Miligram	0,16	3,29
V I T A M I N				
1.	Arginine Carotene (Vitamin A)	Miligram	6,78	18,9
2.	Thiamin (Vitamin B1)	Miligram	0,06	2,64
3.	Riboflavin (Vitamin B2)	Miligram	0,05	20,5
4.	Niacin (Vitamin B3)	Miligram	0,8	8,7
5.	Vitamin (Vitamin C)	Miligram	220	17,3
A S A M A M I N O				
1.	Arginine	Miligram	406,6	1.325
2.	Histidine	Miligram	149,8	613
3.	Isoleucine	Miligram	299,6	825
4.	Leucine	Miligram	492,2	1.950
5.	Lysine	Miligram	342,4	1.325
6.	Methionine	Miligram	117,7	350
7.	Phenylalanine	Miligram	310,3	1.388
8.	Threonone	Miligram	117,7	1.188
9.	Tryptophan	Miligram	107	425
10.	Valine	Miligram	374,5	1.063

Gambar 2.6 Kandungan daun kelor (Das 2012)

2.3.2 Klasifikasi Daun Kelor

Menurut (Integrated Taxonomic Information System 2017), klasifikasi tanaman kelor sebagai berikut:

Kingdom : Plantae

Divisi. : Spermatophyta

Subdivisi. : Angiospermae

Klas : Dicotyledoneae

Ordo. : Brassicales

Familia. : Moringaceae

Genus. : Moringa

Spesies : Moringa oleifera Lamk

2.3.3 Morfologi Daun Kelor

Tanaman kelor berupa pohon dengan jenis kayu lunak, berdiameter 30 cm dan memiliki kualitas rendah. Daun tanaman kelor memiliki karakteristik bersirip tak sempurna, kecil, berbentuk telur, sebesar ujung jari. Helaian anak daun memiliki warna hijau sampai hijau kecokelatan, bentuk bundar telur atau bundar telur terbalik, panjang 1-3 cm, lebar 4 mm sampai 1 cm, ujung daun tumpul, pangkal daun membulat, tepi daun rata. Kulit akar berasa dan beraroma tajam serta pedas, bagian dalam berwarna kuning pucat, bergaris halus, tetapi terang dan melintang. Akarnya sendiri tidak keras, bentuk tidak beraturan, permukaan luar kulit agak licin, permukaan dalam agak berserabut, bagian kayu warna coklat muda, atau krem berserabut, sebagian besar terpisah. Bunga kelor ada yang berwarna putih, putih kekuningan (krem) atau merah, tergantung jenis atau spesiesnya. Tudung pelepah bunganya berwarna hijau dan mengeluarkan aroma bau semerbak. Umumnya di Indonesia bunga kelor berwarna putih kekuning-kuningan (Palupi 2007).

2.3.4 Manfaat Daun Kelor untuk Penyembuhan Traumatic Ulcer

Moringa oleifera merupakan keluarga Moringaceae yang dapat tumbuh dengan ketinggian 7 m hingga 15 m dan diameter mencapai 20 cm hingga 40 cm. Tanaman ini umumnya dianggap sebagai sayuran, tanaman obat, dan sumber minyak goreng di Negara-negara berkembang. Daun *Moringa oleifera* banyak digunakan untuk tujuan pengobatan dan juga untuk nutrisi manusia, karena kaya akan antioksidan dan nutrisi lain, yang umumnya kurang pada orang yang tinggal di negara berkembang. Daun *Moringa oleifera* telah digunakan untuk pengobatan berbagai penyakit mulai dari malaria dan demam tifoid hingga hipertensi dan

diabetes. Daun kelor mempunyai kandungan senyawa yang mampu membantu proses penyembuhan luka diantaranya adalah alkaloid, flavonoid, tanin dan triterpenoid yang dapat mempercepat penyembuhan traumatic ulcer (Zakiya dkk. 2019).

Penelitian mengenai penyembuhan luka dengan pemanfaatan daun kelor, baik yang diberikan secara topikal maupun oral pada berbagai macam jenis luka, telah banyak dilakukan dan terbukti dapat membantu penyembuhan luka. keadaan obesitas dengan kadar estrogen yang rendah dapat menghambat penyembuhan luka karena penurunan kadar estrogen menyebabkan terganggunya sintesis kolagen oleh makrofag dalam dermis. Oleh sebab itu, perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh daun kelor pada penyembuhan luka tikus dalam kondisi berat badan berlebih akibat ovariectomi dan pemberian diet tinggi lemak (Akyun 2019).

2.4 Gel

2.4.1 Definisi Gel

Gel dapat didefinisikan sebagai bentuk sediaan semi padat yang terdiri dari partikel organik kecil atau molekul organik besar, terdispersi dalam cairan sehingga memberikan suspensi (Departemen Kesehatan Republik Indonesia 2014). Gel adalah sistem semi padat yang memiliki pergerakan medium pendispersian yang terbatas oleh sebuah jalinan jaringan tiga dimensi yang terbentuk oleh partikel atau makromolekul yang terlarut pada fase pendispersi.

Zat-zat pembentuk gel ini memiliki beragam aplikasi, seperti sebagai pemikat dalam proses granulasi, kolonoid pelindung dalam suspensi, pengental untuk sediaan oral dan sebagai basis supositoria. Penggunaan gel sangat umum dalam industri farmasi, kosmetik dan pangan (Damanik 2005).

2.4.2 Penggolongan Gel

Penggolongan gel dapat dibagi menjadi dua (Departemen Kesehatan Republik Indonesia 2014), yaitu:

a. Gel sistem fase Tunggal

Gel fase tunggal merupakan gel yang terdiri dari makromolekul organik yang tersebar merata dalam suatu cairan sehingga tidak nampak adanya ikatan antara molekul makro yang terdispersi dari cairan. Jenis gel ini dapat dibuat menggunakan berbagai bahan pembentuk gel seperti *tragakan*, *Na-Alginat*, *galatin*, *metilselulosa*, *Na CMC*, *Karbopol*, *polifinil*, *alkohol*, *hidroksietil selulosa* dan *polioksietilen-polioksipropilen*.

b. Gel sistem dua fase

Sistem dua fase ini, apabila ukuran partikel dari fase terdispersi relatif besar, massa gel terkadang dijelaskan sebagai magma, misalnya magma bentonit. Baik gel maupun magma memiliki kemampuan tiksotropik, di mana mereka dapat berubah menjadi semipadat jika dibiarkan diam dan menjadi cair saat dikocok. Sebelum digunakan, sediaan harus dikocok terlebih dahulu untuk memastikan homogenitasnya. Gel fase ganda dibuat melalui interaksi antara garam aluminium yang larut, seperti suatu klorida atau sulfat, dengan larutan *ammonia*, *Na-Karbonat* atau *bikarbonat*.

2.4.3 Kelebihan dan Kekurangan Gel

Adapun kelebihan pada sediaan gel yaitu :

1. Daya serap pada kulit yang baik.

2. Gel bekerja tidak dengan menghambat fungsi kulit secara fisiologis seperti respirasi, sensibilib. 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

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 mencapai tingkat kejernihan yang tinggi.
3. Pada hydrogel, memerlukan penggunaan zat aktif terlarut dalam air, hal ini membutuhkan penggunaan peningkatan kelarutan seperti surfaktan yang berfungsi untuk membuat gel tetap jernih apabila mengalami perubahan temperatur (Lulu 2017).

2.5 Sel Makrofag

2.5.1 Definisi Sel Makrofag

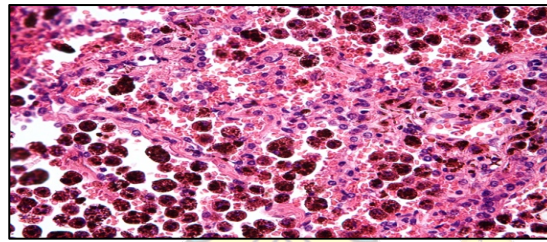
Makrofag merupakan jenis sel fagosit yang besar dalam jaringan, berasal dari perkembangan sel darah putih, dan bertugas menelan antigen atau bakteri untuk kemudian dihancurkan secara enzimatik (Irnaningtyas 2018). Makrofag memegang peran yang penting dalam proses penyembuhan luka. Makrofag berperan sebagai elemen pertahanan tubuh dengan cara memfagosit bakteri dan sel yang nekrotik (Koh & Dipietro 2013). Kemampuan fagosit makrofag lebih kuat dibanding neutrophil, makrofag mampu memfagosit lebih dari 100 bakteri (Larjava & Hannu

2012). Selain itu, makrofag juga dapat menghasilkan sitokin dan mediator proinflamasi seperti interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL6), dan *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α).

Dalam proses penyembuhan luka, makrofag menjadi kunci dalam mendorong fase inflamasi menuju fase proliferasi dengan menghasilkan faktor pertumbuhan seperti *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β), *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), dan *Fibroblast Growth Factor* (FGF), sehingga proses penyembuhan dapat berlanjut hingga luka sembuh sepenuhnya (Prabakti & Yudhi 2005). Makrofag biasanya muncul dalam 48-96 jam setelah luka terjadi, dan akan mencapai puncaknya pada hari ketiga hingga hari keempat. Makrofag memiliki umur yang lebih Panjang dibandingkan dengan neutrofil dan tetap berada di area luka sampai proses penyembuhan berjalan dengan baik. Namun, pada hari ke-7 setelah terjadinya luka, jumlah makrofag akan mulai menurun karena fase inflamasi telah berakhir dan memasuki fase proliferasi (Enggardipta dkk. 2016 ; Apriasari & Maharani 2012).

Secara umum, makrofag terbagi dalam dua status fungsional utama, yaitu makrofag M1 (*classically activated*) dan makrofag M2 (*alternatively activated*). Makrofag M1, yang diaktivasi oleh molekul patogen seperti *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) atau oleh sitokin seperti *interferon-gamma* (IFN- γ), menunjukkan fenotipe pro-inflamasi. Mereka berfungsi utama dalam melawan infeksi, namun juga sering dikaitkan dengan kondisi inflamasi kronis seperti artritis reumatoid, aterosklerosis, dan penyakit autoimun lainnya. Berbeda dengan makrofag M1, makrofag M2 diinduksi oleh sitokin anti-inflamasi seperti IL-4 dan IL-13, serta berperan penting dalam perbaikan jaringan, penyembuhan luka, dan

fungsi imun supresif. Makrofag M2 membantu menyelesaikan proses inflamasi dan mendukung fase resolusi dari respon imun. Inflamasi mukosa pada traumatic ulcer meningkatkan rasio fenotip makrofag M1/M2, ekspresi dari IL-1 β dan MMP-9 serta *Macrophage Migration Inhibitory Factor* (MIF) (Fadhila 2022).



Gambar 2.7 Histopatologi Sel Makrofag dengan mikroskop perbesaran 1000x (Annisa dkk. 2018).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa ketidakseimbangan rasio M1/M2 menjadi indikator tingkat keparahan traumatic ulcer. Peningkatan jumlah makrofag M1, serta tingginya ekspresi IL-1 dan TNF- α . Sementara itu, ekspresi fenotipe M2 yang menurun menunjukkan rendahnya kapasitas perbaikan jaringan. Hal ini menunjukkan bahwa makrofag M1 memainkan peran dominan dalam perkembangan penyembuhan traumatic ulcer (Han dkk. 2023).

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Widjajanto (2005), menunjukkan bahwa proporsi makrofag di sumsum tulang dalam kondisi normal bisa berkisar di bawah 12% dari total sel sumsum tulang, yaitu ± 92 sel di mana makrofag berperan dalam stimulasi hematopoiesis. meskipun jumlah angka pasti makrofag normal dalam darah dapat bervariasi tergantung pada kondisi dalam kultur dan sumber sel.

2.6 Tikus Wistar Jantan (*Rattus norvegicus*)

Hewan laboratorium atau hewan uji sering digunakan sebagai subjek penelitian atau observasi laboratorium untuk mengembangkan dan memperdalam pengetahuan ilmiah. Jenis hewan uji yang umum digunakan meliputi tikus, mencit, marmot, kelinci, hamster, unggas, kambing, domba, sapi, kerbau, kuda dan simpanse. Tikus wistar Jantan (*Rattus norvegicus*) yang merupakan hewan nokturnal dan sosial, adalah contoh hewan yang sering digunakan dalam penelitian. Salah satu faktor yang penting untuk mendukung kelangsungan hidup dari tikus wistar (*Rattus norvegicus*) adalah lingkungan mereka, terutama pada suhu dan kelembaban. Suhu yang ideal untuk tikus wistar adalah antara 19°C hingga 23°C, sementara kelembaban yang optimal berkisar antara 40% hingga 70% (Wolfenshon & Lloyd 2013).

Keunggulan tikus wistar (*Rattus norvegicus*) sebagai hewan percobaan meliputi sifat (*omnivore*) pemakan segala. Tikus ini telah banyak dikembangkan, memiliki kemampuan untuk beradaptasi lingkungan dengan mudah. Tikus wistar jantan lebih sering digunakan dalam penelitian terkait penyembuhan luka untuk menghindari adanya pengaruh hormon esterogen pada efek yang diberikan dalam suatu perlakuan (Horng dkk. 2017 ; Tambunan dkk. 2015).



Gambar 2.8 Tikus Wistar Jantan (Tambunan 2015)

2.6.1 Klasifikasi Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*)

Berikut merupakan klasifikasi tikus putih berdasarkan hirarki taksonomi adalah sebagai berikut (Sharp & Villano 2012):

Kingdom : *Animalia*

Filum : *Chordata*

Kelas : *Mamalia*

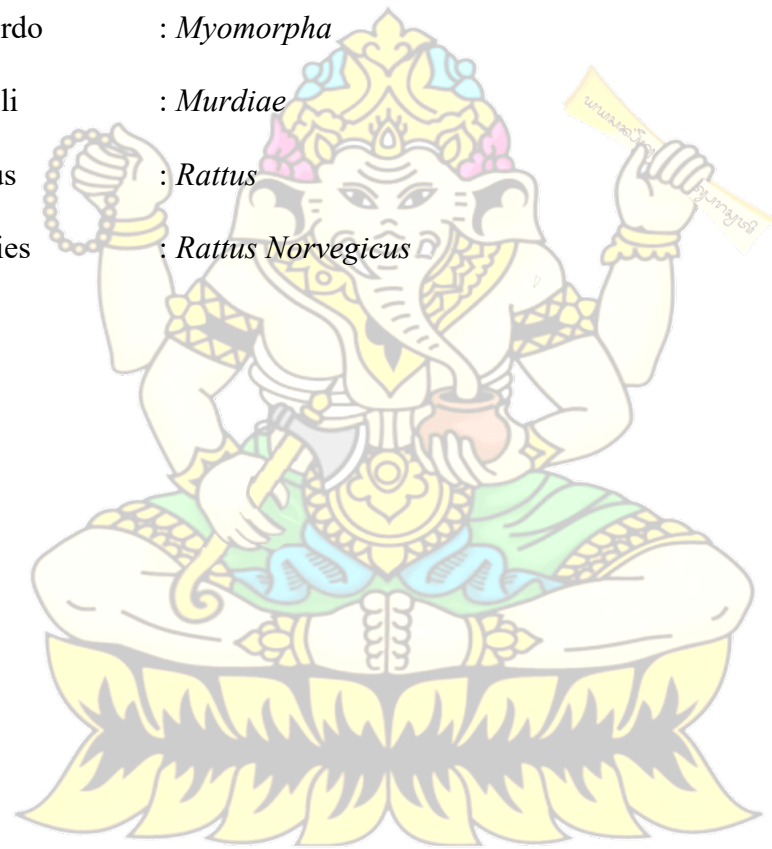
Ordo : *Rodentia*

Subordo : *Myomorpha*

Famili : *Muridae*

Genus : *Rattus*

Spesies : *Rattus Norvegicus*



UNMAS DENPASAR