

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kondisi kesehatan gigi dan mulut umumnya secara keseluruhan sangat memengaruhi kesehatan tubuh. Kurangnya kesadaran masyarakat akan pentingnya menjaga kebersihan gigi dan mulut termasuk perawatan jaringan periodontal menjadi salah satu faktor utama tingginya prevalensi penyakit periodontal. Penyakit ini pada akhirnya dapat memengaruhi fungsi rongga mulut serta kesehatan sistemik.

Berdasarkan data Riskesdas 2018 prevalensi penyakit periodontal di Indonesia mencapai 67,8%, salah satunya adalah pembesaran gingiva yang disebabkan oleh karena adanya plak gigi. Pembesaran gingiva dapat dirawat dengan skeling apabila jaringan gingiva tampak lunak, adanya perubahan warna, dan disertai edema dan infiltrasi seluler. Namun, apabila pembesaran gingiva mengandung komponen fibrotik yang tidak bisa mengecil setelah dilakukan perawatan skeling atau ukuran pembesaran gingiva menutupi deposit pada permukaan gigi, dan mengganggu akses pengambilan deposit, maka perawatan yang dilakukan adalah dengan cara insisi gingiva (Carranza *et al.* 2019).

Luka insisi adalah luka yang sengaja dibuat menggunakan alat tajam seperti instrumen bedah untuk mengakses jaringan atau organ dalam tubuh dengan memperhatikan aspek ukuran, letak, dan tujuan pembuatan luka tersebut (Yunda & Fajarningrum 2022). Penyembuhan luka pasca insisi adalah suatu proses pergantian jaringan yang rusak atau mati dengan jaringan baru yang sehat melalui proses regenerasi diikuti dengan perbaikan ligamen, otot, dan tulang (Dewi 2019). Proses

penyembuhan luka ini dibagi menjadi tiga fase utama, yaitu fase hemostasis dan inflamasi, fase proliferasi, fase maturasi dan fase *remodelling*. Fase-fase ini terjadi saling bertindihan (*overlapping*) dan berlangsung dari saat terjadinya luka hingga luka sembuh sepenuhnya. Makrofag merupakan sel yang memiliki peran penting dalam proses inflamasi. Makrofag diaktifkan oleh berbagai rangsangan, khususnya untuk melaksanakan fungsi menelan dan menghancurkan semua partikel patogen, seperti bakteri, sel yang rusak atau tidak berguna, serta sel tumor dengan proses fagositosis. Selain fagositosis, makrofag juga mengeluarkan sitokin dan faktor-faktor penting pada proses penyembuhan luka (Nugranti *et al.* 2019).

Menurut WHO 2016, penggunaan obat tradisional di Indonesia merupakan bagian dari budaya nasional yang telah berlangsung sejak lama, namun keamanan dan efektivitasnya masih perlu didukung oleh penelitian komprehensif. Salah satu buah yang banyak ditemui dan dikonsumsi adalah buah stroberi. *Fragaria x ananassa* atau lebih dikenal dengan buah stroberi ini bukan merupakan tanaman asli dari Indonesia, tetapi berasal dari Chili dan menyebar ke berbagai negara termasuk Indonesia. Buah ini memiliki daya tarik yang mencolok, bentuk menarik, dan rasa yang manis segar (Indrawati *et al.* 2022; Nuredis *et al.* 2024).

Buah stroberi (*Fragaria x ananassa*) salah satu tanaman herbal yang memiliki manfaat yang banyak seperti menghilangkan bau mulut, mencegah karies, serta terbukti memiliki efek antibakteri, antioksidan, dan antiinflamasi. Selain buahnya, bagian-bagian lain dari stroberi seperti biji, kulit, dan daunnya juga dapat dimanfaatkan sebagai ekstrak. Stroberi juga kaya akan senyawa fenolik seperti flavonoid dan antosianin sebagai anti inflamasi dan antioksidan (Abdimas 2024; Nuredis *et al.* 2024).

Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan Adam, A. F. (2025), bahwa ekstrak buah stroberi (*Fragaria x ananassa*) dengan konsentrasi 4%, 8%, 10%, dan 12,5% dalam menghambat pertumbuhan bakteri *Aggregaribacter actinomycetemcomitans* terbukti memiliki kemampuan sebagai antibakteri yang menunjukkan bahwa aktivitas antibakteri paling efektif terbukti pada konsentrasi 12,5% yang membentuk diameter zona hambat sebesar 15,15 mm. Namun, penelitian tersebut masih terbatas pada uji antibakteri secara *in vitro* dan belum mengkaji pengaruh ekstrak buah stroberi terhadap proses penyembuhan luka secara *in vivo*, khususnya dari aspek histologis. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lanjutan untuk mengetahui bagaimana efek gel ekstrak buah stroberi konsentrasi 12,5% terhadap respon proses penyembuhan luka, khususnya jumlah sel makrofag pasca insisi gingiva.

Pada penelitian ini digunakan sediaan gel karena memiliki beberapa keunggulan dibandingkan bentuk sediaan lainnya. Sediaan gel memiliki kemampuan pelepasan obat yang baik, mudah dibersihkan dengan air, serta mampu menyebar secara optimal pada permukaan jaringan. Penggunaan basis gel bertujuan untuk memperoleh sediaan yang stabil dan kompatibel, dengan tingkat toksisitas yang rendah serta mampu mempertahankan waktu kontak bahan aktif dengan jaringan sasaran (Wahidah *et al.* 2024). Salah satu *gelling agent* yang sering digunakan dalam sediaan gel adalah CMC-Na yang dapat membantu meningkatkan daya sebar dan mendukung proses absorpsi bahan aktif, sehingga diharapkan dapat mengoptimalkan efektivitas gel ekstrak buah stroberi dalam proses penyembuhan luka (Rawar & Immanuel 2024).

Berdasarkan latar belakang diatas, penulis ingin melakukan penelitian lebih lanjut tentang efek pemberian gel ekstrak buah stroberi (*Fragaria x ananassa*) dengan konsentrasi 12,5% terhadap jumlah sel makrofag pasca insisi gingiva tikus wistar (*Rattus norvegicus*).

1.2 Rumusan Masalah

Apakah pemberian gel ekstrak buah stroberi (*Fragaria x ananassa*) dengan konsentrasi 12,5% berpengaruh terhadap jumlah sel makrofag pasca insisi gingiva tikus wistar (*Rattus norvegicus*).

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh pemberian gel ekstrak buah stroberi (*Fragaria x ananassa*) terhadap jumlah sel makrofag pasca insisi gingiva tikus wistar (*Rattus norvegicus*).

1.3.2 Tujuan Khusus

Untuk mengetahui pengaruh pemberian gel ekstrak buah stroberi (*Fragaria x ananassa*) sebagai antiinflamasi terhadap jumlah sel makrofag pasca insisi gingiva tikus wistar (*Rattus norvegicus*).

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

1. Penelitian ini dapat memberikan informasi mengenai pengaruh pemberian gel ekstrak buah stroberi (*Fragaria x ananassa*) sebagai antiinflamasi pada pasca insisi gingiva secara in vivo.

2. Penelitian ini dapat digunakan sebagai acuan bagi penelitian selanjutnya dalam mengembangkan obat herbal.

1.4.2 Manfaat Praktis

Memberikan informasi kepada masyarakat tentang manfaat dan khasiat gel ekstrak buah stroberi sebagai salah satu tanaman yang dapat digunakan sebagai antiinflamasi alami sebagai pengganti antibiotik.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Gingiva

Gingiva adalah jaringan mukosa mastikasi yang melekat pada tulang alveolar serta mengelilingi dan menutupi bagian leher gigi. Gingiva merupakan bagian terluar dari periodonsium yang berfungsi melindungi jaringan dibawahnya dari rangsangan mekanis dan mikroorganisme yang berasal dari rongga mulut (Carranza *et al.* 2019).

Pada orang dewasa, gingiva yang sehat menutupi tulang alveolar serta akar gigi hingga mencapai bagian atas dari *cementoenamel junction*. Secara anatomi, gingiva terdiri dari tiga bagian, yaitu marginal, *attached*, dan interdental gingiva. Bagian dari gingiva masing-masing memiliki perbedaan struktur histologis dan ketebalan sesuai dengan fungsinya. Seluruh bagian tersebut dirancang untuk bertahan memberikan perlindungan terhadap tekanan mekanis dan ancaman mikroorganisme (Carranza *et al.* 2019).

Gingiva normal umumnya berwarna merah muda dan variasi warna gingiva dapat terjadi tergantung pada jumlah pigmen melanin, derajat keratinasi epitel, tingkat vaskularisasi, serta sifat fibrosa dari jaringan di bawahnya. Pada bagian *attached* gingiva menampilkan stippling atau tekstur berbintik halus menyerupai kulit jeruk yang menandakan jaringan yang padat dan sehat. Kedalaman sulkus gingiva pada kondisi normal tidak melebihi 2 mm (Haryani & Siregar 2022).



Gambar 2.1 Gingiva normal atau sehat (Haryani & Siregar 2022).

2.2 Luka Insisi

Insisi gingiva adalah suatu prosedur pembedahan yang dilakukan dengan memisahkan jaringan gingiva atau mukosa dari jaringan di bawahnya untuk memberikan akses dan visibilitas yang lebih jelas terhadap struktur tulang dan permukaan gigi. Prosedur ini umumnya dilakukan dalam tindakan bedah periodontal, seperti bedah flap, gingivektomi, dan pemasangan implan (Sari 2018).

Luka secara umum merupakan kerusakan atau hilangnya sebagian jaringan tubuh yang terjadi akibat trauma tajam maupun tumpul, perubahan suhu, paparan bahan kimia, ledakan, sengatan listrik, atau gigitan hewan (Naziyah *et al.* 2022). Ketika luka terjadi, makhluk hidup akan mengalami perubahan kondisi seperti hilangnya sebagian atau seluruh fungsi organ, stress simpatis, kontaminasi oleh bakteri, serta kematian sel. Secara umum, baik luka akut maupun kronis memiliki kemampuan untuk sembuh secara alami melalui mekanisme biologis yang berlangsung di dalam tubuh (Laumal 2020).

2.3 Proses Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka merupakan suatu proses perbaikan jaringan kulit atau organ lainnya yang rusak akibat trauma. Secara umum terdapat tiga fase penyembuhan

luka, yaitu fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase maturasi atau *remodelling* (Cahyono *et al.* 2021).

2.3.1 Fase Inflamasi

Fase ini dimulai setelah terjadinya luka dan berlangsung selama 3-4 hari. Pada tahap ini, terjadi proses hemostasis dan fagositosis. Awalnya, pembuluh darah mengalami vasokonstriksi untuk menghentikan perdarahan dan membentuk bekuan darah yang menutup luka. Selanjutnya, terjadi vasodilatasi yang memungkinkan peningkatan aliran darah dan sel darah putih ke area luka untuk menghancurkan bakteri. Kemudian, sel makrofag masuk ke jaringan luka dan melepaskan faktor angiogenesis untuk merangsang pembentukan jaringan epitel baru (Firdaus *et al.* 2020).

Fase inflamasi dalam proses penyembuhan luka berperan penting dalam membersihkan debris dari area luka dan mencegah terjadinya infeksi. Pada fase ini, sistem imun bawaan mulai bekerja dengan mengarahkan sel-sel seperti neutrofil dan monosit untuk bermigrasi ke area luka. Molekul DAMP (*damage-associated molecular pattern*) dan PAMP (*pathogen-associated molecular pattern*) di area luka akan mengaktifkan *toll-like* reseptor (TLR), RAGE (*Receptor for Advanced Glycation End Products*), dan sinyal inflammasome yang akan memicu pelepasan sitokin dan kemokin oleh sel-sel residen sebagai tanda awal dimulainya fase inflamasi beberapa jam setelah terjadinya luka. Selanjutnya, neutrofil, monosit, makrofag, sel mast, dan sel T memasuki area luka sebagai respon terhadap gradien kemokin yang mendorong respon kekebalan terhadap patogen (Ricardo 2024).

Kemokin akan merangsang ekspresi molekul adhesi, seperti *intercellular adhesion molecule 1* (ICAM-1), *vascular cell adhesion molecule 1* (VCAM1), dan

e-selectin (SELE), pada sel-sel endotel yang berfungsi dalam membantu perekrutan neutrofil ke dinding pembuluh darah. Setelah keluar dari pembuluh darah, neutrofil akan mengikuti gradien kemokin yang terbentuk di jaringan kulit dan bergerak menuju area dengan konsentrasi yang lebih tinggi, yaitu di sekitar area luka tempat kemokin dilepaskan. Mekanisme ini tidak hanya untuk neutrofil, tetapi juga untuk seluruh jenis leukosit dengan cara lokalisasi yang sama. Dalam kondisi luka yang tidak terinfeksi, neutrofil umumnya bertahan selama 2 hingga 5 hari. Sel neutrofil melakukan proses fagositosis dan menghasilkan sitokin, seperti $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, dan IL-6 . Sekitar 3 hari setelah terjadinya luka, monosit mulai direkrut ke area tersebut, di mana mereka akan berkembang menjadi makrofag untuk mendukung proses penyembuhan. Makrofag memiliki peran krusial dalam membantu transisi dari fase inflamasi menuju fase proliferasi selama proses penyembuhan luka (Ricardo 2024).

2.3.2 Fase Proliferasi

Fase ini berlangsung selama 21 hari atau tiga minggu. Pada tahap ini dikenal juga sebagai fase granulasi karena terbentuknya jaringan granulasi sehingga luka terlihat berwarna merah segar dan mengkilat. Jaringan granulasi terdiri dari fibroblas, sel inflamasi, pembuluh darah baru, fibronectin, dan asam hialuronat. Fibroblas mengalami proliferasi dan memproduksi kolagen yang berfungsi untuk menyatukan tepi luka. Matriks fibrin yang awalnya terbentuk kemudian digantikan oleh jaringan granulasi yang mengandung sel fibroblas, makrofag, dan sel endotel. Fibroblas menghasilkan matriks ekstraseluler, yang merupakan komponen utama dalam pembentukan jaringan parut dan berperan dalam mendorong pergerakan keratinosit untuk mengisi area luka. Makrofag melepaskan *growth factor* yang menstimulasi proliferasi, migrasi, serta pembentukan matriks ekstraseluler oleh

fibroblas. Selanjutnya terjadi epitelialisasi, yaitu perpindahan keratinosit dari jaringan epitel disekitar luka untuk menutupi permukaan luka (Naziyah *et al.* 2022).

2.3.3 Fase Maturasi

Fase maturasi atau disebut juga fase *remodelling* yang berlangsung dari beberapa minggu hingga satu tahun dan bertujuan untuk mengembalikan struktur jaringan dalam kondisi normal. Pada tahap ini tanda inflamasi menghilang, sel radang terjadi penyerapan, sel muda mengalami pematangan, dan kapiler baru yang terbentuk mulai tertutup serta diserap kembali. Kolagen baru terbentuk dapat mengubah bentuk luka dan meningkatkan kekuatan jaringan. Selama fase ini juga terjadi proses *remodelling* kolagen, pembentukan jaringan parut yang matang, keseimbangan sintesis, dan degradasi kolagen. Proses penyembuhan luka diakhiri dengan terbentuknya jaringan parut (*scar tissue*) yang memiliki kekuatan sekitar 50-80% dari jaringan normal sebelumnya (Naziyah *et al.* 2022).

2.4 Stroberi

2.4.1 Morfologi Tumbuhan Stroberi

Stroberi termasuk dalam famili Rosaceae dan tergolong dalam genus *Fragaria*. Tanaman stroberi (*Arbutus unedo*) merupakan jenis semak yang tumbuh merambat di permukaan tanah, terdiri atas batang dan daun. Tanaman ini dikenal memiliki laju pertumbuhan yang lambat, namun dapat mencapai tinggi hingga 6 meter dengan diameter batang sekitar 80 cm. Daunnya berbentuk lonjong dengan tepi yang berlekuk dan permukaan yang berbulu. Bagian atas daun berwarna hijau tua, mengilap, dan halus, sedangkan bagian bawahnya berwarna hijau muda dengan

lapisan rambut putih halus. Bunga stroberi berwarna putih, memiliki bentuk menyerupai lonceng, dan berukuran sekitar 4-6 mm (Sharma & Thakur 2008).



Gambar 2.2 Tanaman buah stroberi (*Fragaria x ananassa*)

Sumber: dokumentasi pribadi

2.4.2 Taksonomi Tumbuhan Stroberi

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Divisi	: <i>Spermatopyta</i>
Subdivisi	: <i>Angiospermae</i>
Kelas	: <i>Dicotyledonae</i>
Ordo	: <i>Rosales</i>
Famili	: <i>Rosaceae</i>
Genus	: <i>Fragaria</i>
Spesies	: <i>Fragaria x ananassa</i>

(Rukmana 1998).

2.4.3 Manfaat Buah Stroberi

Stroberi (*Fragaria x ananassa*) adalah salah satu tanaman herbal yang memiliki banyak manfaat bagi kesehatan. Manfaat dari senyawa aktif yang terkandung dalam buah ini diketahui mampu mencegah penyakit jantung coroner, menghambat pertumbuhan sel kanker, serta pencegahan penyakit jantung iskemik. Selain itu, stroberi juga bersifat sebagai antitumor, antiinflamasi, antialergi, antimutagenic, dan antimikroba (Selvia *et al.* 2014).

2.4.4 Kandungan Buah Stroberi

Buah stroberi (*Fragaria x ananassa*) dikenal sebagai salah satu jenis buah yang kaya akan senyawa fenolik, seperti flavonoid dan antosianin yang memiliki fungsi sebagai antiinflamasi dan antioksidan. Kandungan flavonoid dalam stroberi terbukti mampu menghambat enzim ciklooksigenase-2 (COX-2) yang terlibat dalam proses inflamasi (Kumar & Pandey 2013).

a. Flavonoid

Flavonoid adalah senyawa metabolit sekunder yang secara alami terdapat dalam berbagai jenis tumbuhan. Mekanisme flavonoid sebagai antiinflamasi berperan dengan merusak permeabilitas membran sel bakteri, mikrosom, dan lisosom melalui interaksinya dengan DNA bakteri. Mekanisme kerja flavonoid sebagai antiinflamasi berlangsung melalui beberapa jalur biologis. Salah satu jalurnya adalah dengan menghambat aktivitas enzim ciklooksigenase (COX) dan lipoksigenase yang terlibat dalam proses biosintesis prostaglandin dan *leukotriene* pada proses terjadinya inflamasi (Wardani 2020).

b. Antosianin

Antosianin adalah senyawa turunan dari polifenol yang secara alami banyak ditemukan pada buah. Senyawa ini termasuk dalam kelompok pigmen tanaman yang larut dalam air dan pigmen terbanyak kedua setelah klorofil (Ifadah *et al.* 2022). Mekanisme kerja antosianin dalam meredakan peradangan melibatkan penghambatan pelepasan sitokin dan histamin, serta aktivitas enzim ciklooksigenase (COX) yang berperan dalam jalur inflamasi. Selain sifat antiinflamasi tersebut, antosianin juga menunjukkan efek bakteristatik, yang ditunjukkan melalui nilai konsentrasi hambat minimum (KHM) dan konsentrasi bunuh minimum (KBM) terhadap berbagai mikroorganisme, termasuk bakteri, jamur, dan lumut. Sebagai contoh, penelitian eksperimental yang dilakukan pada hewan model, seperti tikus, telah digunakan untuk menilai pengaruh antosianin dalam makanan terhadap respons peradangan akut (Winter *et al.* 2018).

2.5 Gel

Gel adalah bentuk sediaan semipadat yang memiliki keunggulan dalam pelepasan obat yang baik, mudah dibersihkan dengan air, dan mampu menyebar secara merata di permukaan kulit maupun mukosa (Wahidah *et al.* 2024). Sediaan gel membutuhkan bahan dasar (basis) untuk menghasilkan sediaan dengan tingkat stabilitas dan kompatibilitas yang baik, memiliki toksisitas rendah, dan mampu memperpanjang waktu kontak sediaan dengan permukaan kulit maupun mukosa (Astuti *et al.* 2018). Pemilihan pembentuk gel (*gelling agent*) pada sediaan topikal sangat berperan dalam menentukan tingkat absorbs obat dan dapat memberikan efek yang optimal jika dipilih secara tepat (Andaryekti *et al.* 2017).

Carboxymethylcellulose Natrium (CMC-Na) adalah basis gel yang sering digunakan sebagai bahan sediaan topikal karena memiliki daya rekat yang cukup baik pada permukaan kulit dan sifatnya yang dapat meningkatkan viskositas (Fujiastuti & Sugihartini 2015). CMC-Na merupakan polimer yang berasal dari turunan selulosa yang akan cepat mengembang dalam air panas dan membentuk campuran jernih yang bersifat netral (Mulangsri *et al.* 2016).

2.6 Makrofag

Makrofag adalah sel efektor imun yang kuat dan berperan penting dalam menjaga homeostasis tubuh serta melawan patogen yang menyerang. Makrofag juga mempengaruhi proses pemeliharaan dan pemulihan jaringan yang mengalami kerusakan. Salah satu karakteristik dari sel monosit-makrofag adalah kemampuannya untuk beradaptasi secara fungsional dan memiliki beragam peran (Delavary *et al.* 2011).

Pada proses penyembuhan luka, makrofag memiliki peranan yang penting. Saat proses inflamasi, monosit akan memasuki jaringan yang mengalami kerusakan dan berdiferensiasi menjadi makrofag. Sel makrofag kemudian memfagositosis jaringan yang rusak termasuk sel PMN yang telah mati. Selain perannya sebagai fagosit, makrofag juga berperan dalam sintesis kolagen, pembentukan jaringan granulasi bersama fibroblas, sekresi faktor pertumbuhan yang berperan pada re-epitelisasi, dan pembentukan pembuluh darah baru atau angiogenesis. Makrofag memiliki reseptor yang mampu mengenali dan mengikat antibodi sehingga menghancurkan antigen pada antibodi itu. Selama infeksi berlangsung limfosit T akan merangsang produksi limfokin yang berfungsi untuk menarik dan mengaktifkan makrofag pada luka. Makrofag yang membentuk granuloma bersifat

statis. Makrofag yang mati akan segera digantikan oleh makrofag baru. Pada kondisi peradangan, jumlah makrofag dan monosit dalam sirkulasi meningkat secara signifikan. Di jaringan granuloma, pergantian (*turnover*) makrofag juga meningkat dan makrofag bebas yang ada pada jaringan akan menjadi aktif (Malaha *et al.* 2023).

Pathogen-associated molecular pattern (PAMP) yang berasal dari mikroorganisme, serta molekul pola terkait kerusakan *Damage-associated molecular pattern* (DAMP) yang dilepaskan selama kondisi stress seluler, bekerja secara sinergis dengan *interferon-gamma* (IFN- γ) yang diproduksi oleh sel natural killer untuk memicu aktivasi makrofag ke arah fenotipe M1 (makrofag yang diaktifkan secara klasik). IL-4 dan IL-13 berperan dalam menginduksi makrofag menuju fenotipe M2 (makrofag yang diaktifkan secara alternatif), yang memiliki fungsi menekan respons inflamasi, mengatur metabolisme glukosa, serta mempercepat proses penyembuhan luka (Ricardo 2024).

Pada tahap awal proses penyembuhan luka, setelah terpapar oleh sitokin pro-inflamasi, *interferon* (IFN), produk mikroorganisme atau sinyal bahaya seluler (DAMP) akan mengaktifkan monosit yang masuk ke jaringan dan makrofag yang telah menetap serta memperoleh fenotipe pro-inflamasi M1. Selanjutnya, terjadi proses pemusnahan mikroorganisme melalui fagositosis, pembersihan sel-sel mati, serta peningkatan produksi mediator pro-inflamasi, seperti IL-1, IL-6, IL-12, TNF- α , *inducible nitric oxide* (iNOS), dan kemokin untuk menarik lebih banyak leukosit. Setelah itu, makrofag dengan fenotipe reparative M2 mulai memproduksi mediator antiinflamasi, seperti antagonis IL-1R, decoy reseptor IL-1 tipe II dan IL-10, serta faktor-faktor pertumbuhan, seperti TGF- β , VEGF, dan IGF1 yang berperan untuk

merangsang proliferasi fibroblas, pembentukan matriks ekstraseluler, dan angiogenesis. Peralihan makrofag dari tipe M1 ke M2 sangat penting dalam menyelesaikan fase inflamasi dan menjaga keseimbangan dalam proses penyembuhan luka. Sitokin antiinflamasi seperti IL-10, glukokortikoid, prostaglandin, serta modulator metabolisme glukosa, dan lipid juga dapat merangsang terbentuknya fenotip yang mirip dengan M2. Kegagalan dalam peralihan makrofag M1 ke M2, hal ini dapat mengganggu proses penyembuhan dan menyebabkan luka kronis (Ricardo 2024).

Pada tahap akhir proses penyembuhan luka, makrofag memiliki peran penting dalam mengatur komponen ECM dan proses *remodelling* dengan cara melepas protease dan penghambatnya, seperti matriks metalloproteinase (MMPs) dan inhibitor metalloproteinase jaringan (TIMPs) (Landén *et al.* 2016).

2.7 Tikus Wistar

Tikus wistar (*Rattus norvegicus*) merupakan salah satu hewan percobaan yang paling banyak dijadikan sebagai model dalam penelitian biomedik (Johnson 2012). Tikus wistar paling sering dipilih sebagai model hewan dalam penelitian karena beberapa keunggulan yang mendukung validitas untuk studi pra-klinis. Salah satu keunggulannya adalah wistar memiliki profil hematologi dan biokimia yang relatif stabil dan diketahui dengan baik sehingga memudahkan peneliti dalam menetapkan nilai referensi serta membandingkan hasil uji dengan kontrol normal. Sebuah penelitian terbaru meunjukkan adanya perubahan parameter darah dan serum seperti kadar glukosa, protein total, kreatinin, dan sel darah putih yang dipengaruhi oleh usia dan jenis kelamin tikus wistar, sehingga referensi semacam itu sangat membantu dalam menilai efek toksisitas atau perlakuan farmakologis.

Selain itu, wistar juga sering digunakan karena mudah dalam pemeliharaan, reproduksi relatif cepat, dan perilaku yang cukup jinak, sehingga stress hewan terhadap penanganan relatif rendah dan hasil eksperimen menjadi lebih konsisten (Patel *et al.* 2024).



Gambar 2.3 Tikus wistar putih (*Rattus norvegicus*) (Al-Hajj *et al.* 2016).

2.7.1 Taksonomi Tikus Wistar

Kingdom : Animalia
 Filum : Chordata
 Subfilum : Vertebrata
 Kelas : Mamalia
 Subkelas : Theria
 Ordo : Rodensia
 Subordo : Sciurognathi
 Famili : Muridae
 Subfamili : Murinae
 Genus : *Rattus*
 Spesies : *Rattus norvegicus*
 Depkes (2011)