

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Tanaman Kamboja (*Plumeria acuminata Ait*)

- a. Sistematika tanaman adas menurut tumbuhan kamboja adalah sebagai berikut.

Sinonim : *Plumeria acutifolia poir*

Klasifikasi

Kingdom : *Plantae*

Sub Kingdom : *Trachebionta*

Divisi : *Magnoliophyta*

Super divisi : *Spermatophyta*

Kelas : *Magnoliopsida*

Sub Kelas : *Asteridae*

Ordo : *Gentianales*

Famili : *Apocynaceae*

Genus : *Plumeria*

Spesies : *Plumeria acuminata Ait*

- b. Karakteristik

Plumeria acuminata Ait sangat cocok dengan iklim tropis yang dimiliki Indonesia. *Plumeria acuminata Ait* ini berpohon kecil dengan daun yang panjang menyerupai lanset (Dharma, 1985). *Plumeria*

acuminata Ait berdaun lonjong dan kedua ujungnya meruncing dan sedikit keras serta urat-urat daunnya juga menonjol. Secara kasat mata daunnya mudah rontok (Thomas, 1992)

c. Kandungan dan Manfaat

Daun *Plumeria Acuminata Ait* mengandung fulvoplumerin serta minyak menguap yang terdiri dari geraniol, sitronellol, linallol, farmnesol, dan fenil alcohol. Selain yang telah disebutkan tadi, tanaman ini juga mengandung agoniadin, plumerid, fuvoplumerin, asam plumerat, asam serotinat. Plumerid merupakan suatu zat pahit beracun yang berkhasiat sebagai laksan dan diuretic (Dalimartha, 2003). Sedangkan fluvoplumerin memperlihatkan adanya daya cegah pertumbuhan bakteri (Tampubolon, 1981). Selain itu, ada juga saponin, flavonoid, polifenol, serta alkaloid (Syamsuhidayat, 1991).

Akan tetapi yang berfungsi sebagai antiinflamasi adalah flavonoid, saponin, dan minyak atsiri. Kebanyakan tumbuhan yang mengandung flavonoid sering digunakan sebagai pengobatan tradisional. Flavonoid mempunyai aktifitas farmakologis seperti anti-kanker, anti-mikroba. Anti-viral, anti-inflamasi, immunodulatori, dan aktifitas anti trombik (Kim, et al., 2004).

Menurut Robinson (1995), flavonoid mempunyai aktifitas antiinflamasi karena menghambat aldoreduktase, monoaminaseoksidase, protein kinase, DNA polymerase, dan lipooksidase. Penghambatan lipooksidase dapat menimbulkan

pengaruh yang luas karena aksi lipooksigenase merupakan langkah awal pada jalur menuju eikosanoid seperti prostaglandin dan tromboksan, maka dari itu flavonoid dapat menghambat prostaglandin. Disamping itu, flavonoid juga menghambat reaksi oksidasi baik secara enzim maupun non enzim. Silimarin dari *Silybum marianum* adalah senyawa yang paling terkenal dari flavonoid yang diyakini melindungi membrane sel hati dan menghambat sintesis prostaglandin. Flavonoid tertentu juga dapat menurunkan agregasi platelet dan jenis flavonoid seperti fitoaleksin merupakan komponen abnormal yang hanya dibentuk sebagai tanggapan terhadap infeksi atau luka (Robinson, 1995).

Langkah yang paling penting dari proses penyembuhan awal pada luka adalah pembentukan jaringan granulasi. Fitur jaringan granulasi merupakan karakteristik dalam proliferasi pembuluh darah kecil baru (angiogenesis) dan fibroblast. Efek dari saponin pada fibroblast adalah mensintesis fibronektin. Fibronektin adalah salah satu komponen penting dalam matriks ekstraseluler dan dikenal untuk memainkan peran penting dalam proses penyembuhan luka (Kanzaki, 1998).

Kandungan mentol dari minyak artisi memiliki aktivitas sebagai anti radang, bahkan beberapa jenis dari minyak artisi dapat digunakan sebagai iritasi arthritis dan rematik sedangkan minyak artsiri yang mengandung senyawa azulela telah digunakan secara luas untuk mengobati radang selaput lendir. Pada konsentrasi tinggi, minyak

artsiri dapat digunakan sebagai anestetik lokal yang digunakan untuk mengatasi sakit gigi. Manfaat minyak artsiri lainnya adalah sebagai parfum, kosmetik, pengharum ruangan, pengharum sabun, pasta gigi, serta pemberi cita rasa pada makanan (Agusta, 2000).

Minyak artsiri yang terdapat dalam tumbuhan biasanya digunakan dalam pengobatan, umumnya dipakai setelah diekstraksi atau disuling dengan baik dalam lemak, sehingga kebanyakan minyak artsiri menimbulkan iritasi pada kulit dan selaput lendir. Kandungan minyak artsiri seperti limonene, *p*-simena, α -pinema, dan faladrena dapat menyebabkan radang dan kulit memerah, akan tetapi kandungan lain senyawa ini yang turunannya oksigen dari monoterpena seperti linallol, geraniol, dan sineol justru memiliki aktifitas sebagai anti radang (Agusta, 2000).



Gambar 1. Tanaman Kamboja

2. Salep

Salep adalah obat luar berupa sediaan setengah padat yang mudah dioleskan (Farmakope Indonesia, 1979). Sediaan topikal ini digunakan dengan alasan terapeutik untuk perlindungan setempat (lokal) (Blodinger, 1994).

Salep terbuat dari dasar salep dan bahan aktif atau kombinasi bahan aktif. Dasar salep dapat berupa sistem sederhana (misalnya memakai vaselin) ataupun dengan sistem yang lebih kompleks (misalnya sistem yang memakai emulgator. Bahan dasar salep harus memenuhi persyaratan sehingga memiliki stabilitas yang baik. Persyaratan tersebut adalah salep sebaiknya memiliki daya sebar yang baik, tersatukan dengan bahan pembantu lain dan dengan obat yang dibutuhkan dalam terapi salep serta tidak mengandung lebih dari 10² bakteri/gram (Voigt, 1994).

Menurut Wientarsih dan Bayu (2006) Selain itu, syarat dasar salep meliputi harus mudah dipakai, tidak mudah tengik, tidak mengiritasi kulit, memiliki daya kerja yang baik, warna dan bau stabil selama penyimpanan, stabil secara fisik dan kimia serta harus halus sehingga mudah dioleskan pada permukaan kulit. Ansel (1989) berpendapat bahwa penetrasi obat umumnya melalui lapisan epidermis. Komponen lemak menjadi faktor utama tinggi rendahnya penetrasi obat melalui stratum korneum.

3. Membrana Mukosa Mulut dan Serabut Kolagen

Struktur mukosa mulut dikatakan menyerupai mukosa intestin karena secara tetap dibasahi oleh cairan (mucus) dan lapisan epitelnya memiliki

kemampuan regenerasi yang tinggi (Puspitawati, 2003). Mukosa mulut memiliki mekanisme perlindungan dalam menghadapi antigen ataupun iritan yang lebih diperankan oleh keratin yang terdapat pada gingiva dan palatum sebagai penghalang fisik terhadap masuknya mikroorganisme. Mekanisme pertahanan pada lamina propria diperankan oleh sel-sel limfoid (Lehner, 1992).

Lapisan epitel mukosa mulut disusun oleh 4 lapisan sel. Lapisan tersebut berturut-turut dari paling dalam ke permukaan, yaitu: lapisan germinativum (basalis) yaitu sel yang berbentuk kubus. Sel tersebut berbatasan dengan lamina propria serta mengandung sel induk yang bermitosis secara terus-menerus dan bergerak ke permukaan. Selanjutnya adalah sel lapisan spinosum yang berbentuk bulat atau oval dan memiliki karakteristik sel yang mulai matang. Selanjutnya terdapat lapisan granulosum yang terdiri dari sel gepeng yang lebih matang dari lapisan spinosum dan mengandung granula keratohialin di dalam sitoplasmanya. Lapisan terluar adalah lapisan korneum yang terdiri dari selapis atau berlapis sel yang sudah tidak berinti, berbentuk pipih, serta sitoplasmanya telah digantikan oleh keratin (Puspitawati, 2003).

Lamina propria adalah jaringan penyambung yang memiliki ketebalan yang bervariasi yang terdiri dari kumpulan anyaman kolagen tipe I dan III (retikulin) serta elastin. Lapisan ini memiliki jaringan saraf, pembuluh darah, pembuluh darah, limfe, dan saluran kelenjar ludah serta mengandung fibroblast. Pada kondisi normal, jaringan ini juga

mengandung makrofag, sel plasma, dan limfosit yang akan meningkat jumlahnya pada kondisi patologis (Puspitawati, 2003).

Mukosa rongga mulut memiliki lapisan antara lain: (1) Lining mucosa yaitu jaringan mucosa yang melekat secara longgar pada struktur yang dilekatinya dan tertutup epitel yang tidak berkeratin. Lapisan ini adalah jenis mukosa yang menutupi bibir, pipi, dasar mulut, permukaan inferior lidah, palatum lunak, uvula, dan mukosa alveolus. (2) Masticatory mucosa yaitu lapisan mukosa yang melekat erat pada tulang dan tertutup epithelium parakeratinisasi atau keratinisasi. Mukosa ini disiapkan untuk menahan tekanan friksional dari makanan selama pengunyahan dan penelanan. Yang termasuk mukosa jenis ini adalah gingiva dan mukosa yang menutupi palatum keras. (3) Specialized mucosa adalah mukosa yang menutupi permukaan dorsal lidah dan mampu mengakomodasi sensasi rasa dengan adanya kuncup pengecap pada lidah (Hoag dan Pawlak, 1990).

Gingiva adalah mukosa rongga mulut yang menutupi prosesus alveolaris dan bagian servikal mahkota gigi. Bagian korona gingiva berakhir pada tepi gingiva, bagian apical bersatu dengan mukosa alveolus yang dibatasi mukogingiva (Mjor dan Fejerskov, 1991). Sedangkan bagian servikal gingiva membentuk *gingiva interdental* (Indrawati, 1996). Gingiva dapat melekat erat pada tulang alveolar dan sementum karena adanya epitel sulkus dan epitel perlekatan. Lamina proprianya berbentuk

jaringan ikat padat kolagen (Mjor dan Fejerskov, 1991). Gingiva adalah jenis mukosa mulut dengan vaskularisasi terbesar (Ten Cate, 1998).

Menurut Hoag dan Pawlak (1990) terdapat 3 tipe gingiva: (1) *marginal gingiva* yaitu gingiva yang letaknya paling ujung dari gigi namun tidak melekat pada gigi sehingga membentuk dinding lunak pada sulkus gingiva. Di bawahnya terdapat *free gingiva groove* sebuah cekungan pada permukaan gingiva sedalam 1 mm. (2) *Attached gingiva* yaitu gingiva yang terletak dibawah *free gingiva* dan melekat erat pada tulang alveolus dan gigi, konturnya stippling dan kenyal. Lebar sekitar 1 - 9 mm, gingiva ini ditutupi oleh epitel parakeratinisasi. (3) *Interdental gingiva* terletak pada ruang interproksimal dan dibentuk karena adanya kontak proksimal antar gigi.

4. Serabut Kolagen

Menurut Janqueira dkk (1995), jaringan ikat kolagen terdiri atas 3 serabut utama, yaitu: kolagen, retikuler, dan elastin. Serabut kolagen dan serabut retikuler dibentuk oleh protein kolagen, sedangkan elastin dibentuk oleh protein elastin. Jaringan kolagen pada mukosa mulut dan kulit terdapat pada lapisan lamina propria. Kolagen merupakan bagian utama jaringan ikat yang diperlukan pada proses penyembuhan luka dan pembentukan jaringan parut (Janqueiro sit Mawardi dan Hasani, 2001).

Kolagen sebagai komponen jaringan ikat merupakan protein terpenting dari tubuh manusia karena jumlahnya yang mencapai 30% dari berat kering tubuh. Komposisi kimia kolagen didominasi oleh 4 asam

amino dari 20 asam amino yang ada, yaitu: glisin, alanin, prolin, dan hidroksiprolin yang membentuk 2/3 molekul kolagen. Asam amino hidroksilisin merupakan karakteristik kolagen yang tidak ditemukan pada protein jaringan lain, sedangkan hidroksiprolin predominan pada kolagen dan terdapat juga dalam serabut elastin (Osborn dan Ten Cate, 1983).

Kolagen memiliki sifat penting yaitu mudah larut dan mudah dicernakan. Sifat morfologisnya tampak sebagai struktur jaringan yang berliku-liku. Tubuh manusia memiliki serabut kolagen yang tersusun parallel dan membentuk berkas kolagen dan dipersatukan oleh sedikit substansi amorf atau mukoprotein (Janqueiro sit Mawardi dan Hasan, 2011).

Serabut kolagen dapat diidentifikasi dengan cepat karena karakteristiknya yang memiliki serabut ikatan silang yang berulang setiap 64 nm. Setiap serabutnya dihasilkan dari banyak molekul-molekul kolagen yang bersatu melalui ikatan kimia intermolekular. Satu molekul kolagen memiliki panjang 280 nm dan lebar 1,35 nm dan terdiri dari 3 rantai polipeptida berisi 1000 asam amino. Tiap rantai polipeptida berbentuk klasik tripel heliks dari molekul kolagen (Osborn dan Ten Cate, 1983). Dalam mikroskop cahaya, kolagen terlihat sebagai berkas-berkas yang bersifat asidofilik, baik yang dicat maupun tidak dicat akan nampak *brilliantly birefringen*. Hal ini karena adanya orientasi molekul tropokolagen yang mengalami perpanjangan (Janqueira dkk., 1995).

Pewarnaan kolagen dengan metode *van gieson* akan bewarna merah, dengan metode *eosin* akan nampak merah muda, dengan metode *trikom mallory* akan bewarna biru, sedangkan dengan *trikom masson* akan menghasilkan warna hijau. Pada pengamatan proses penyembuhan luka dengan metode pewarnaan *trikom mallory* kriteria serabut kolagen tipis tampak bewarna keabu-abuan atau biru muda, kriteria sedang tampak bewarna biru muda hingga biru tua dengan serabut yang tebal namun belum berpilin. Kriteria padat tampak bewarna biru tua dengan serabut yang saling berpilin (Janqueiro sit Mawardi dan Hasan, 2001).

Kolagen memiliki berbagai tipe yang dibedakan berdasar perbedaan komposisi kimia, karakteristik morfologis, distribusi, fungsi, dan patologinya. Lima tipe kolagen yang terpenting, diantaranya:

- a. Kolagen tipe I, yaitu tipe yang paling banyak dengan distribusi paling luas. Kolagen tipe ini umumnya sebagai pembentuk struktur tulang, dentin, kapsula organ, dan dermis.
- b. Kolagen tipe II yang hanya tampak pada hialin dan kartilago elastic dan hanya dibentuk oleh serabut yang tipis.
- c. Kolagen tipe III yang biasanya berhubungan dengan kolagen tipe I dalam jaringan dan menjadi komponen mayor dari serabut retikuler. Kolagen tipe ini dapat membentuk kopolimer dengan kolagen tipe lain.
- d. Kolagen tipe IV terdapat pada lamina basal dan tidak membentuk fibril maupun serat.

- e. Kolagen tipe V terdapat pada lamina basalis sel otot, pembuluh darah, dan beberapa organ (Janqueiro dkk., 1995)

Menurut Osborn dan Ten Cate (1983), kolagen di fibroblast merupakan sel yang paling umum pada jaringan ikat. Sel ini bertanggung jawab terhadap sintesis serabut-serabut dan substansi amorf interseluler. Dua tahap aktifitas sel fibroblast yaitu tahap aktif dan tahap statis. Sel yang aktif secara morfologi berbeda dengan sel yang statis. Sel yang aktif disebut sebagai fibroblast, sel yang diam disebut sebagai fibrosit. Fibroblast memiliki sitoplasma yang banyak dan tidak beraturan, nukleusnya ovoid, besar, dan tercat pucat dengan kromatin yang halus dan nucleolus yang prominen. Sitoplasmanya kaya akan reticulum endoplasmikum kasar (RER) dan kompleks golgi.

Fibrosit memiliki ukuran lebih kecil dari bentuk spindle fibroblast dan aktifitas sel ini lebih sedikit. Nukleusnya lebih kecil dan gelap. Ketika fibrosit terstimulasi pada proses penyembuhan luka, sel ini akan berubah bentuk menjadi fibroblast dan aktifitas sintesisnya teraktifasi. Saat proses penyembuhan terjadi, jumlah fibrosit terstimulasi dan berubah menjadi fibroblast. Mitosis fibroblast terutama jika jaringan ikat mengalami luka (Janqueiro., 1995).

Pembentukan kolagen dimulai setelah masuknya asam amino dalam bentuk bebas ke dalam sel. Sel selanjutnya akan bergabung dengan transfer RNA yang spesifik untuk kemudian ikatan peptide akan berhubungan langsung dengan messenger RNA yang khusus untuk

kolagen. Dengan proses glikosilasi terbentuklah prokolagen yang akan membentuk serat kolagen (Indrawati, 1995). Dapat pula diartikan bahwa sintesis kolagen dimulai ketika residu prolin dan lisin dalam rantai polipeptida dihidrolasi oleh enzim prolil hidroksilase dan lisil hidroksilase secara berangsur-angsur membentuk hidroksi prolin dan hidroksilisin. Hasil hidroksilasi ini membentuk rantai polipeptida dan menjadi konfigurasi tripel helix dalam cistern RER. Molekul ini selanjutnya disebut tropokolagen yang akan dibawa ke apparatus golgi. Kemudian akan bermigrasi ke permukaan sel dan melepas kandungannya ke lingkungan ekstraseluler. Saat prokolagen disekresi melalui membrane, maka peptide terminalnya dipecah aksi tripokolagen oksidase dan selanjutnya molekul ini disebut kolagen. Pembentukan dan sekresi molekul kolagen membutuhkan waktu sekitar 35 menit (Osborn dan Ten Cate, 1983).

5. Tikus *Sprague Dawley*

Penelitian eksperimen di luar laboratorium, seperti eksperimen pada manusia seringkali menimbulkan kesulitan tersendiri, oleh karena itu sebelumnya dapat digunakan hewan coba (Surahmad, 1990). Salah satu hewan coba yang sering dipakai dalam penelitian adalah tikus *Sprague dawley* (Lane-Petter, 1976). *Sprague dawley* merupakan jenis tikus yang memiliki ukuran paling besar dan hampir sebesar tikus liar (Smith dan Mangkoewidjojo, 1987). Tikus ini juga memiliki daya tahan tubuh yang lebih kuat dari tikus mencit dan tikus wistar (Sumuwi, dkk., 1998).

Epitel gingiva tikus memiliki struktur yang hampir sama dengan epitel gingiva manusia. Epitel gingiva tikus terdiri dari epitel skuamus kompleks dengan keratinisasi. Epitel tersebut meluas ke apikal dan membentuk epitel sulkus dengan struktur yang serupa dan tingkat keratinisasi yang makin rendah. Perbedaan epitel gingiva manusia dan tikus terletak pada tingkat keratinisasi. Pada gingiva tepi tikus, tingkat keratinisasi epitelnya lebih tinggi bila dibandingkan dengan gingiva tepi manusia. Perbedaan lain terletak pada epitel sulkus tikus yang terkeratinisasi dengan baik dan memiliki lapisan korneum serta granulosum yang menonjol dengan granula keratohialin (Listgarten, 1975).

6. Luka dan Penyembuhan Luka

Luka adalah hilang atau rusaknya sebagian jaringan tubuh. Keadaan ini dapat disebabkan oleh trauma benda tajam atau tumpul, perubahan suhu, zat kimia, ledakan, sengatan listrik, atau gigitan hewan (Sjamsuhidajat, 2004). Menurut Tambayong (2000), luka adalah rusak atau terputusnya keutuhan jaringan yang disebabkan cara fisik atau mekanik. Setiap jenis luka menimbulkan peradangan, yang merupakan reaksi tubuh terhadap cedera.

Luka digambarkan berdasarkan kedalaman, lama, dan warna luka:

a. Berdasarkan kedalaman dan luas luka

- 1) Luka *superficial (non blanching erythema)*, yaitu luka yang terjadi pada epidermis kulit.

- 2) Luka *partial thickness*, yaitu hilangnya lapisan kulit pada lapisan epidermis dan bagian atas dermis. Adanya tanda klinis seperti abrasi, blister atau lubang yang dangkal.
 - 3) Luka *full thickness*, yaitu hilangnya kulit keseluruhan meliputi kerusakan atau nekrosis jaringan subkutan yang dapat meluas sampai bawah tetapi tidak melewati jaringan yang mendasarinya.
- b. Berdasarkan lamanya
- 1) Akut
 - 2) Kronik
- c. Berdasarkan warna
- 1) Kuning
 - 2) Hitam (debridment)
 - 3) Multi warna atau warna bercampur (Slachta, 2003).

Perbaikan dan penyembuhan adalah proses penggantian sel-sel mati dengan sel-sel yang berbeda dari sel asalnya (Tambayong, 2000). Penyembuhan luka merupakan suatu rangkaian proses biologis yang sangat kompleks. Luka dapat dikatakan sembuh apabila permukaannya dapat bersatu kembali dan didapatkan kekuatan jaringan yang akan mencapai normal (Janqueiro sit Mawardi dan Hasan, 2001).

Proses penyembuhan ini dapat diamati secara histologist dengan mengamati jumlah fibroblast, osteoblast, serabut kolagen, osteosit, dan osteoid (Ismardianita dkk., 2003). Sel-sel baru membentuk jaringan granulasi yang nantinya menjadi jaringan parut fibrosa. Penyembuhan luka

dimulai dengan proses peradangan. Kemudian terjadi pembersihan daerah itu dari debris sel, organisme dan jaringan mati. Bekuan darah oleh makrofag dan sedikit oleh netrofil, kemudian terbentuklah jaringan granulasi (organisasi). Jaringan granulasi muda berwarna merah, halus dan mudah berdarah. Secara berangsur diletakkan kolagen dalam jaringan ini, sehingga berangsur menjadi jaringan fibrosa. Nantinya kolagen ini berkerut dan jaringan ini menjadi jaringan parut (sikatriks) (Tambayong, 2000).

Perbaikan jaringan dapat berjalan lambat apabila pejamu mengalami malnutrisi, penyakit sistemik, atau penurunan fungsi imun. Apabila aliran darah ke jaringan yang cedera berkurang atau timbul infeksi, maka penyembuhan dapat berjalan lambat atau kurang sempurna (Corwin, 2000). Jaringan yang rusak atau cedera harus diperbaiki baik melalui regenerasi sel atau pembentukan jaringan parut. Regenerasi jaringan dan pembentukan jaringan parut dimulai dengan reaksi peradangan. Trombosit mengontrol perdarahan dan sel-sel darah putih mencerna serta menyingkirkan jaringan yang mati dari daerah tersebut. Faktor-faktor pertumbuhan kemudian diproduksi untuk merangsang mitosis atau pembentukan jaringan parut (Corwin, 2000).

Proses penyembuhan luka meliputi beberapa tahapan yang mencakup: kemotaksis, divisi sel, neovaskularisasi, sintesis komponen matriks, ekstraseluler, pembentukan dan *remodeling* jaringan parut. Proses penyembuhan melibatkan beberapa mediator, antara lain: *growth factor*,

sitokin, matriks *metalloproteinase* (MMPs) serta regulatornya. Proses penyembuhan pada luka akut melalui tahapan yang tumpang tindih, antara lain: penghentian pendarahan (hemostasis), inflamasi atau radang, proliferasi, serta *remodeling*.

Selama fase hemostasis, platelet melepaskan beberapa *growth factor*, yaitu: *Platelet derived growth factor* (PDGF), *Insulin-growth factor 1* (IGF1), *endothel-growth factor* (EGF), dan *Transforming-growth factor β* (TGF- β) (Enoch dan Harding, 2003). Benda asing atau stimulus lain akan mengaktifasi makrofag untuk memproduksi mediator inflamasi dan mengaktifasi sistem komplemen yang memicu respon vaskuler dan seluler. Respon tersebut meliputi vasodilatasi kapiler, peningkatan permeabilitas, dan gerak kemotaktik lekosit pada area radang. Netrofil merupakan sel pertama yang terakumulasi di daerah radang pada jam-jam pertama sampai 3 hari selama proses inflamasi (Farida, 2003). Netrofil dan makrofag melepaskan TGF *heparin-binding epidermal growth factor* (HB-EGF), bEGF yang menstimulasi proses radang. Beberapa *growth factor* ini bersifat metogenik dan kemotaktik terhadap, endotel, makrofag, keratinosit, dan fibroblast yang bermigrasi ke tempat luka untuk membentuk jaringan granulasi (Enoch dan Harding, 2003). Pembentukan jaringan granulasi timbul sejak awal penyembuhan dan makrofag tertimbun pada lokasi radang 48 jam setelah pembentukan jejas. Sel-sel lain yang terdapat dalam jaringan granulasi adalah limfosit, eosinofil, basofil (Robbins dan Kumar, 1995).

Inflamasi merupakan reaksi jaringan hidup terhadap semua bentuk cedera (Harrison, 1991). Secara khas terdiri atas respons vaskular dan selular, yang bersama-sama berusaha menghancurkan substansi yang dikenali sebagai asing untuk tubuh. Jaringan itu kemudian dipulihkan seperti sedia kala atau diperbaiki sedemikian rupa agar jaringan atau organ itu dapat tetap bertahan hidup (Tambayong, 2000).

Proses inflamasi mengakibatkan akumulasi leukosit polimorfonuklear (netrofil) dan makrofag dalam jaringan yang terkena. Protease dan netrofil memiliki aktifitas antimikroba sedangkan makrofag yang teraktifasi bersama dengan netrofil menghilangkan jaringan yang mati untuk memfasilitasi perbaikan setelah infeksi bakteri terhadap jaringan granulasi terkontrol. Kedua sel ini menginduksi pembentukan jaringan dengan mensekresi growth factor yang menstimulasi proliferasi fibroblast oleh PDGF, sintesis kolagen oleh TGF- β , dan pembentukan pembuluh darah baru dilakukan oleh bFGF (Enoch dan Harding, 2003).

Pada fase radang terjadi dilatasi kapiler dan peningkatan jumlah erosit local sehingga secara klinis tampak kemerahan. Peningkatan aliran darah berakibat munculnya panas, sedangkan akumulasi cairan maupun sel-sel berakibat pembengkakan lokal dan rasa nyeri. Rasa nyeri timbul akibat tertekannya saraf oleh pembengkakan (Farida, 2003).

Menurut Enoch dan Harding (2003), reaksi pemulihan radang segera timbul setelah jejas bahkan sebelum proses inflamasi akut berakhir sempurna. Namun demikian, pemulihan tidak dapat tuntas sampai

penyebab jejas dihancurkan dan reaksi radang selesai. Pada fase ini enzim proteolitik seperti: MMP dan serine protease berperan penting dalam perbaikan dan remodeling jaringan. Pemulihan ini terdiri dari penggantian sel mati dengan sel hidup yang baru. Sel-sel ini dapat berasal dari parenkim dan stroma jaringan ikat yang terkena jejas (Robbins dan Kumar, 1995). Proses pemulihan merupakan proses akhir dari suatu inflamasi menuju suatu penyembuhan, sedangkan penyembuhan merupakan proses atau cara untuk memperbaiki jaringan yang rusak (Sudiono dkk., 2003).

Fase proliferasi disebut juga fase fibroplasia karena yang menonjol adalah proses proliferasi fibroblast. Fase ini berlangsung dari akhir fase inflamasi sampai kira-kira akhir minggu ketiga. Fibroblast berasal dari sel mesenkim yang belum berdiferensiasi. Menghasilkan mukopolisakarida, asam aminoglisin, dan prolin yang merupakan bahan dasar kolagen serat yang akan mempertautkan tepi luka (Sjamsuhhidajat, 2004). Fase ini ditandai dengan adanya keseimbangan antara degradasi dan sintesis matriks ekstraseluler termasuk kolagen. Proliferasi fibroblast dan tunas-runas kapiler selanjutnya akan membentuk kolagen untuk terbentuknya jaringan parut (Enoch dan Harding, 2003).

Pemulihan dan pembentukan jaringan ikat sampai terbentuknya jaringan parut terjadi baik pada penyembuhan primer maupun sekunder. Penyembuhan primer adalah penyembuhan yang terjadi apabila tepi luka bedah disambung dan dijahit dengan rapi serta hanya terdapat sedikit jaringan yang hilang, terdapat eksudat dan debris nekrosis yang sangat

minim serta pemulihan dapat segera terjadi. Penyembuhan sekunder terjadi bila jaringan yang hilang banyak atau luas seperti pada luka terbuka dan terdapat banyak eksudat dan debris nekrosis yang perlu dibersihkan. Pemulihan yang terjadi pun akan berlangsung lama (Robbins dan Kumar, 1995).

Masih menurut Robbins dan Kumar (1995), proses penyembuhan primer yaitu: hari pertama setelah terjadi luka, bekuan darah segera mengisi daerah sekitar luka. Permukaan bekuan darah ini akan mengering lalu menimbulkan kerak yang menutupi luka. Infiltrat polimorfonuklear akan terlihat pada tepi luka pada saat reaksi radang berlangsung. Hari kedua timbul re-epitelisasi permukaan dan pembentukan jembatan yang terdiri dari jaringan fibrosa yang menghubungkan kedua tepi celah epitel yang keduanya sangat tergantung pada anyaman fibrin yang terjadi pada bekuan darah sebagai kerangka bagi sel epitel, fibroblast, dan tunas kapiler yang bermigrasi. Jalur-jalur tipis sel menonjol di bawah permukaan kerak berjalan dari tepi epitel menuju kearah sentral. Dalam waktu 48 jam, tonjolan ini akan bertautan satu sama lain sehingga luka telah tertutup oleh epitel. Pada mulanya, permukaan epitel hanya terdiri dari selapis sel di bagian tengah luka lalu terjadi proliferasi membentuk epitel skuamosa yang berlapis banyak. Hari ketiga, respon radang mulai berkurang dan makrofag membersihkan sel sel yang rusak dan pecahan fibrin dari tepi luka.

Pada hari kelima, terjadi tahap proliferasi yang merupakan tahap perubahan dari peradangan akut menjadi kronis, pada tahap inilah proses penyembuhan berlangsung (Indrawati, 1996). Pada akhir minggu pertama, luka mulai terlihat tertutup oleh epitel dengan ketebalan yang menyerupai jaringan normal serta terisi jaringan ikat yang kaya akan pembuluh darah dan serabut kolagen mulai terbentuk (Robbins dan Kumar, 1995).

Pada minggu kedua, terlihat proliferasi fibroblast dan pembuluh darah secara terus-menerus serta terjadi timbunan serabut kolagen. Jaringan parut masih berwarna merah dikarenakan adanya peningkatan vaskularisasi, akan tetapi daya rentangnya masih belum cukup berarti. Reaksi radang hampir hilang dan hanya meninggalkan beberapa makrofag serta sedikit infiltrat leukosit. Pada akhir minggu kedua, struktur dasar jaringan parut telah membentuk untaian serabut kolagen yang kuat (Robbins dan Kumar, 1995).

Penyembuhan dengan penyambungan sekunder berbeda dengan penyambungan primer. Penyembuhan luka sekunder memerlukan proses yang lebih panjang karena perlu dibersihkan debris nekrosis dan jaringan yang mati. Adanya rongga akibat luka juga perlu diisi dengan sel baru yang masih vital. Pertama, jaringan granulasi akan mengisi dasar dan tepi luka jaringan yang rusak, lalu terjadi proliferasi fibroblast, dan tunas-tunas kapiler. Setelah eksudat dan debris dibersihkan akan terbentuk jaringan granulasi dari bagian tepi ke tengah luka. Sel epitel pada tepi melakukan migrasi dan berproliferasi namun hanya terbatas pada jaringan

granulasi yang merupakan dasar pertumbuhan epitel (Robbins dan Angell, 1967).

Fungsi zat kolagen dalam jaringan yang rusak atau mati berhubungan dengan fungsi fibroblast dimana fibroblast akan membentuk dan mengabsorpsi kolagen pada tepi luka terbuka sehingga terjadi kontraksi dengan reaksi berupa terjadinya diferensiasi kolagen menjadi kolagen matang dan luka akan menutup (Mawardi dan Hasan, 2011).

Penyembuhan dipengaruhi oleh faktor umum dan lokal. Faktor umum meliputi: diet, vitamin (vitamin C) dan hormon. Faktor lokal dipengaruhi oleh suplai darah, benda asing, pergerakan jaringan, besarnya kerusakan, dan jenis jaringan yang terluka (Sudino dkk, 2003).

7. Obat Anti-Inflamasi

a. Anti-inflamasi nonsteroid

Semua obat anti-inflamasi (AINS) dianggap memberikan efek klinis dengan menghambat sintesis prostaglandin. Tempat kerja utama AINS adalah enzim siklooksigenase (COX) yang mengatalisis konversi asam arakhidonat menjadi prostaglandin dan endoperoksida. Prostaglandin memodulasi komponen-komponen inflamasi. Senyawa-senyawa prostaglandin juga terlibat dalam kontrol temperatur tubuh, transmisi nyeri, agregasi platelet, dan efek-efek lain. Senyawa-senyawa ini tidak disimpan oleh sel, tetapi disintesis dan dilepaskan sesuai kebutuhan. Waktu paruh prostaglandin hanya beberapa menit.

Oleh karena itu, jika tubuh mengontrol enzim yang memproduksi prostaglandin, maka tubuh akan mengontrol prostaglandin itu sendiri.

Efek merugikan obat AINS yang paling sering terjadi adalah luka pada gastrointestinal dan ginjal. Luka pada gastrointestinal terdiri dari gastritis dan ulser. Misoprostol suatu analog prostaglandin sintetik digunakan untuk mencegah ulser akibat AINS. AINS dapat menyebabkan oliguria, retensi cairan, penurunan ekskresi natrium, gagal ginjal, dan dapat memperpanjang waktu perdarahan (Stringer, 2006).

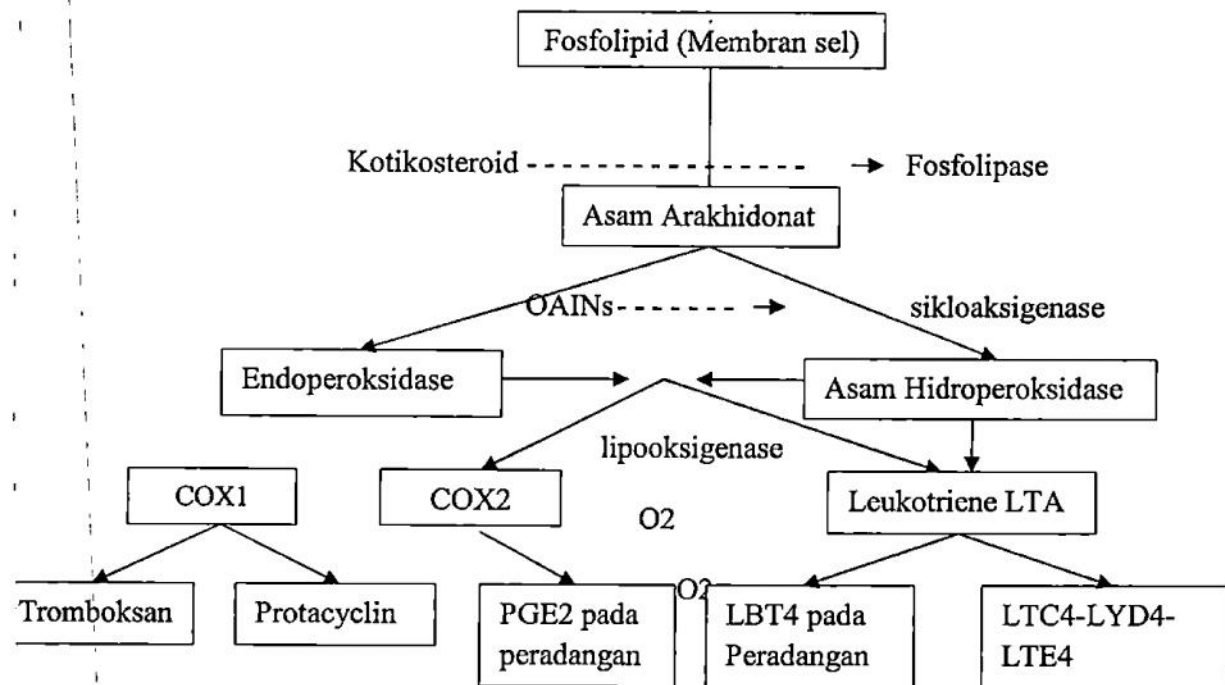
b. Kortikosteroid

Korteks adrenal melepaskan beberapa hormon steroid ke dalam sirkulasi. Hormon tersebut yaitu mineralokortikoid dan glukokortikoid. Mineralokortikoid terutama aldosteron mempunyai aktifitas menahan garam dan disintesis dalam sel-sel zona glomerulosa. Sedangkan glukokortikoid terutama kortisol mempengaruhi metabolisme karbohidrat dan protein. Hormon ini disintesis dalam sel-sel zona fasikulata dan zona retikularis (Neal, 2005).

Kortikosteroid juga meningkatkan konsentrasi lipokortin, protein anggota famili aneksin yang mengurangi sediaan substrat fosfolipid fosfolipase A₂. Akhirnya glukokortikoid dapat mengurangi ekspresi siklooksigenase, sehingga mengurangi jumlah enzim yang tersedia untuk memproduksi prostaglandin. Setelah pemberian dosis tunggal, glukokortikoid bekerja singkat dengan konsentrasi neutrofil meningkat

yang menyebabkan pengurangan jumlah sel pada daerah peradangan (Katzung, 1998).

Glukokortikoid dapat mengakibatkan gangguan metabolisme, retensi cairan, supresi adrenal, infeksi, psikosis, katarak, glaukoma, ulserasi peptik, dan tuberkulosis (Neal, 2005). Mekanisme kerja obat anti-inflamasi dapat dilihat pada Gambar 2 (Tjay, 2002).



Gambar 2. Mekanisme Kerja Obat Anti Inflamasi

B. Landasan Teori

Mukosa rongga mulut berfungsi sebagai pelindung jaringan di bawahnya dari tekanan mekanis. Rongga mulut dibatasi oleh membran mukosa yang terdiri dari lapisan epitel dan lapisan jaringan ikat atau lamina propria. Proses penyembuhan luka pada gingiva akan memperlihatkan adanya berbagai perubahan pada area luka seperti perubahan jumlah sel radang, vaskularisasi,

peningkatan ketebalan sel epitel, jumlah fibroblast, dan kepadatan serabut kolagen. Proses penyembuhan luka diawali dari fase inflamasei di mana akan terlihat tanda peradangan, lalu fase proliferasi yang merupakan proses dimana fibroblast dari sel mesenkim yang belum berdiferensiasi akan menghasilkan mukopolisakarida, asam aminoglisin, dan prolin yang merupakan bahan dasar serat kolagen. Fase terakhir adalah fase remodeling terhadap jaringan yang rusak hingga terbentuk jaringan parut.

Plumeria acuminata Ait adalah jenis tanaman yang cukup banyak dimanfaatkan oleh masyarakat sebagai tanaman obat. Daun *Plumeria acuminata Ait* mengandung senyawa saponin, flavonoid, polifenol, dan alkaloid serta minyak atsiri. Daun dari tumbuhan ini mengandung minyak atsiri yang terbukti sebagai anti inflamasi. Bila fase inflamasi sudah dinetralisir oleh molekul anti inflamasi, penyembuhan jaringan dimulai dengan melibatkan berbagai sel seperti fibroblast dan makrofag yang akan memproduksi kolagen yang diperlukan untuk perbaikan jaringan.

C. Hipotesis

Salep ekstrak etanol daun kamboja (*Plumeria acuminata Ait*) memiliki efektifitas dalam meningkatkan kepadatan serabut kolagen dalam proses penyembuhan luka gingiva pada tikus jantan *Sprague Dawley*.

D. Skema Kerangka Konsep

