

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Mukosa rongga mulut merupakan lapisan epitel yang meliputi dan melindungi rongga mulut. Lapisan ini terdiri dari epitel gepeng berlapis baik yang berkeratin maupun yang tidak berkeratin yang berfungsi sebagai proteksi, sensasi, dan sekresi kelenjar rongga mulut. Fungsi proteksi adalah untuk melindungi rongga mulut dari trauma yang dapat menyebabkan terjadinya luka pada rongga mulut sehingga mikroorganisme dapat masuk dan menyebabkan terjadinya infeksi.¹

Luka adalah keadaan struktur dan fungsi anatomis kulit maupun mukosa normal yang rusak akibat proses patologis. Penyembuhan luka merupakan proses kompleks dan dinamis dengan lingkungan luka yang berubah sesuai dengan status kesehatan individu.¹

Proses penyembuhan luka melibatkan empat tahapan penyembuhan luka yaitu tahap hemostasis, inflamasi, proliferasi dan *remodelling*. Hemostasis merupakan proses pembentukan bekuan pada dinding pembuluh darah yang rusak untuk mencegah kehilangan darah, vasokonstriksi pembuluh darah di daerah luka, serta mempertahankan darah dalam keadaan cair di dalam sistem vaskuler.^{1, 3, 23}

Fase inflamasi terjadi segera setelah terjadi luka dan berakhir pada hari 3 – 5. Proses hemostasis yang telah terjadi selain mengaktifkan pembentukan pembekuan darah yang kemudian menyatukan tepi luka tetapi juga menarik zat kimia ke daerah luka. Pembentukan prostaglandin pada proses hemostasis

menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas dari pembuluh darah di daerah luka. Polimorfonuklear (PMN) terutama neutrofil adalah sel pertama yang menuju ke daerah luka. Jumlahnya meningkat cepat dan mencapai puncaknya pada 24 – 48 jam. Neutrofil melakukan fagositosis dengan mencerna mikroorganisme patologis dan sisa – sisa jaringan. Bila tidak terjadi infeksi maka neutrofil berumur pendek dan jumlahnya menurun dengan cepat setelah hari ketiga.^{1, 23, 25}

Fase proliferasi berlangsung dari hari ketiga sampai ke hari 30 setelah terjadinya luka. Fase ini ditandai dengan pembentukan jaringan granulasi pada luka. Jaringan granulasi merupakan kombinasi dari elemen seluler termasuk fibroblast dan sel inflamasi yang bersamaan dengan timbulnya kapiler baru tertanam dalam jaringan ekstra seluler dari matriks kolagen.. Peningkatan jumlah fibroblast pada daerah luka merupakan kombinasi dari proliferasi dan migrasi. Fibroblast berasal dari sel – sel mesenkim lokal, pertumbuhannya disebabkan oleh sitokin yang diproduksi oleh makrofag, dan faktor infeksi mikroba. Fibroblast merupakan elemen utama pada proses pembentukan protein struktural yang berperan dalam pembentukan jaringan. Fibroblast juga memproduksi kolagen dalam jumlah besar.^{2, 21}

Fase maturasi atau *remodelling* dimulai hari ke-21 dan berakhir satu sampai dua tahun setelah terjadinya luka. Fibroblast terus mensintesis kolagen. Kolagen menjalin dirinya, menyatukan dalam struktur yang lebih kuat. Bekas luka menjadi kecil, kehilangan elastisitas dan meninggalkan garis putih.^{2, 21}

Penyembuhan luka pada mukosa rongga mulut baik disebabkan oleh trauma atau tindakan operasi, merupakan suatu proses fisiologis yang terjadi alami, tetapi proses

tersebut sangat penting. Proses penyembuhan luka dapat berjalan dengan baik bila proses tersebut terjadi secara cepat dan efektif.^{1,2,3}

Komplikasi proses penyembuhan luka yang lambat disebabkan adanya infeksi mikro-organisme yang dapat memperlambat proses penyembuhan luka yang akhirnya akan menghasilkan *chronic non-healing wounds*. Saat ini banyak obat maupun herbal yang dipakai untuk mempercepat proses penyembuhan luka, sehingga komplikasi tersebut dapat dihindari.^{1,4}

Masyarakat Indonesia sudah sejak ratusan tahun lalu memiliki tradisi memanfaatkan tumbuhan dari lingkungan sekitarnya dalam pemeliharaan kesehatan ataupun pengobatan. Banyak tumbuhan obat mempunyai peranan penting dalam proses penyembuhan luka. Salah satu tumbuhan obat yang dikenal di masyarakat adalah herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.).^{5,6}

Pada beberapa penelitian yang telah dilakukan oleh Khaled dkk pada tahun 2012, menjelaskan bahwa herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.) merupakan herba yang dapat digunakan untuk mempercepat penyembuhan luka pada kulit tikus wistar. Kandungan utama yang terdapat dalam herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.) sebagai senyawa aktif di antaranya adalah flavonoid, tanin dan triterpenoid. Flavonoid merupakan agen anti inflamasi dimana senyawa ini bekerja dengan cara menghambat enzim siklooksigenase yang memengaruhi fase inflamasi sehingga dapat memengaruhi proses penyembuhan luka. Flavonoid juga memiliki efek aintioksidan yang dapat mencegah radikal bebas menghambat proses penyembuhan luka. Tanin merupakan agen antibakteri dan hemostasis, tanin juga berperan dalam merangsang pembentukan jaringan kolagen.⁶

Obat yang dipakai untuk membantu proses penyembuhan luka pada mukosa mulut dapat berasal dari obat sintetik seperti obat anti inflamasi dan antibiotik. Obat anti inflamasi yang sering digunakan untuk membantu proses penyembuhan luka di rongga mulut adalah *triamcinolone acetonide* 0.1% yang tersedia dalam berbagai sediaan seperti salep dan krim. Efek samping penggunaan *triamcinolone acetonide* 0.1 % pada mukosa rongga mulut dapat berupa bengkak, iritasi, rasa gatal, kering, kemerahan, dan rasa terbakar pada daerah yang diobati. Efek samping penggunaan obat antibiotik pada mukosa rongga mulut dapat berupa hipersensitivitas, iritasi, dan pada penggunaan yang tidak sesuai dengan anjuran dapat menyebabkan resistensi mikroba terhadap antibiotik. Selain itu, harga jual antibiotik dan anti inflamasi cukup mahal di Indonesia, sehingga peneliti ingin mengetahui efek herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.) sebagai alternatif agen anti inflamasi dan sebagai terapi pendukung anti mikroba pada proses penyembuhan luka di mukosa rongga mulut.^{5,7}

1.2. Identifikasi Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, identifikasi masalah penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Apakah salep ekstrak herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.) memberikan pengaruh terhadap jumlah sel neutrofil pada proses penyembuhan luka mukosa rongga mulut tikus Wistar.

2. Apakah salep ekstrak herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.) memberikan pengaruh terhadap jumlah sel fibroblast pada proses penyembuhan luka mukosa rongga mulut tikus Wistar.
3. Apakah salep ekstrak herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.) memiliki potensi yang setara dibandingkan dengan *triamcinolone acetonide* 0.1% terhadap jumlah sel neutrofil pada proses penyembuhan luka mukosa rongga mulut tikus Wistar.
4. Apakah salep ekstrak herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.) memiliki potensi yang setara dibandingkan dengan *triamcinolone acetonide* 0.1% terhadap jumlah sel fibroblast pada proses penyembuhan luka mukosa rongga mulut tikus Wistar.

1.3. Maksud dan Tujuan Penelitian

1.3.1. Maksud Penelitian

Untuk mengetahui pengaruh pemberian sediaan herba meniran terhadap proses penyembuhan luka pada mukosa rongga mulut tikus Wistar.

1.3.2. Tujuan Penelitian

1. Untuk menilai pengaruh salep ekstrak herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.) terhadap proses penyembuhan luka mukosa rongga mulut tikus Wistar.
2. Untuk menilai potensi salep ekstrak herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.) dibandingkan dengan salep *triamcinolone acetonide* 0.1% terhadap proses penyembuhan luka mukosa rongga mulut tikus Wistar.

1.4. Manfaat karya tulis ilmiah

1.4.1. Manfaat Akademik

Menambah ilmu pengetahuan di bidang kedokteran gigi dan farmasi mengenai efek pemberian salep ekstrak herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.) dalam mempengaruhi proses penyembuhan luka pada rongga mulut tikus wistar dan perbandingannya terhadap pemberian *triamcinolone acetonide* 0.1%.

1.4.2. Manfaat Praktis

Menginformasikan manfaat bahan ilmiah herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.) untuk meningkatkan derajat kesehatan masyarakat terutama dalam penyembuhan luka pada mukosa rongga mulut di bidang kesehatan gigi dan mulut.

1.5. Kerangka Pemikiran

Luka merupakan kasus cedera yang paling sering dialami oleh setiap manusia. Luka merupakan gangguan pada jaringan tubuh yang disebabkan oleh faktor fisik, kimia atau mikroba yang dapat sembuh melalui proses regenerasi atau fibroplastis. Komplikasi proses penyembuhan luka yang lambat dapat disebabkan oleh adanya infeksi mikroba maupun radikal bebas sehingga proses penyembuhan luka dapat terhambat dan terganggu. Tujuan penyembuhan luka adalah penutupan luka secara sempurna tanpa meninggalkan jaringan parut, kemudian melibatkan pembentukan jaringan granulasi yang mengisi celah di antara tepi luka dan dihubungkan dengan kehilangan jaringan yang signifikan dan sedikit meninggalkan jaringan parut.^{7,8}

Proses penyembuhan luka dapat dipersingkat dengan pengobatan secara kimiawi maupun secara alami. Proses penyembuhan luka merupakan suatu reaksi kompleks yang berhubungan dengan reaksi seluler dan reaksi biokimia dan proses ini dapat dihambat oleh 2 faktor, yaitu faktor intrinsik dan faktor ekstrinsik. Respon penyembuhan luka tergantung dari jenis jaringan yang terlibat dan gangguan yang terjadi pada jaringan selama proses penyembuhan. Proses penyembuhan luka berfungsi untuk mengembalikan integritas jaringan yang terbagi menjadi 4 tahap yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi dan remodeling.^{1,3}

Tahap hemostasis merupakan suatu respon vaskular berupa vasokonstriksi yang terjadi dari awal terbentuk luka dan berlangsung 5 – 10 menit setelah terjadi luka. Vasokonstriksi akan memperlambat aliran darah ke area luka, yang mendukung terjadinya koagulasi darah (efek hemostasis). Proses ini kemudian diikuti dengan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas kapiler. Agregasi platelet pada bekuan fibrin akan mensekresikan sebagai *growth factors* dan sitokin. Hal tersebut akan mengakhiri tahap ini dan mengawali fase perbaikan jaringan.^{1,3,10}

Tahap inflamasi dimulai pada saat terjadi luka pada jaringan. Waktu terjadi tahap inflamasi adalah 3 – 5 hari jika tanpa adanya faktor yang menghambat proses inflamasi. Pada respon inflamasi terjadi peningkatan permeabilitas vaskular, sehingga terjadi migrasi neutrofil dan monosit dari jaringan sekitar. Neutrofil akan menghilangkan debris dan mikroorganisme sebagai upaya pertahanan pertama untuk melawan terjadinya infeksi. Masa kehidupan sel neutrofil akan berakhir dalam beberapa hari setelah terjadinya luka apabila luka tidak terkontaminasi. Apabila fase inflamasi akut ini terus menerus terjadi, dikarenakan hipoksia luka,

infeksi, defisiensi nutrisi, penggunaan obat, atau faktor lain yang berhubungan dengan sistem imun pasien, maka hal tersebut dapat mengganggu fase inflamasi akhir.^{1,3,10}

Pada fase inflamasi akhir, monosit berdiferensiasi menjadi makrofag yang bertugas untuk mencerna dan membunuh bakteri patogen, jaringan mati, dan menghancurkan neutrofil yang tersisa. Makrofag memulai transisi dari inflamasi luka dengan mensekresikan berbagai kemotaktik dan *growth factors* yang menstimulasi migrasi sel, proliferasi, dan formasi matriks jaringan.^{1,3,10}

Fase proliferasi didominasi dengan formasi jaringan granulasi dan epitelisasi. Durasi fase proliferasi tergantung dari besarnya luka. Kemotaktik dan *growth factors* dilepaskan oleh platelet dan makrofag untuk stimulasi migrasi dan mengaktifasi fibroblas. Fibroblas akan memproduksi substansi dasar untuk perbaikan luka termasuk *glycosaminoglycans* serta kolagen. Substansi – substansi tersebut akan membentuk jaringan ikat amorf seperti gel yang penting untuk membantu proses penyembuhan luka.¹⁰

Fase akhir dari penyembuhan luka adalah *remodeling*, termasuk pembentukan kolagen baru, membentuk struktur baru dan terus meningkatkan *tensile strength* luka. *Remodeling* dapat berjalan sampai dengan dua tahun, *tensile strength* dapat mencapai 40 – 70 % dalam waktu empat minggu.¹

Penanganan luka pada umumnya berupa pembersihan luka (*debridement*), irigasi, pemberian antibiotik dan pemberian anti inflamasi pada luka kronik. Kejadian penyembuhan luka dapat terhambat apabila kemampuan alami jaringan untuk memperbaiki diri berkurang, dan penanganan yang dilakukan terhadap luka

tidak baik. Kekurangan komponen penyembuhan luka ini dapat berupa ulserasi dan dehisensi. Penyembuhan luka yang optimal tercapai jika tidak terjadi komplikasi dalam bentuk kekurangan atau kelebihan komponen penyembuhan luka terutama kolagen dan sel epitel.¹¹

Herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.) mengandung banyak zat-zat aktif yang sangat bermanfaat dalam mempercepat penyembuhan luka karena memiliki kandungan senyawa aktif tanin, flavanoid dan triterpenoid.⁶

Flavonoid diketahui sebagai agen anti inflamasi dimana senyawa ini bekerja dengan cara menghambat enzim siklooksigenase dan jalur kerja histamin sehingga dapat memengaruhi fase inflamasi pada proses penyembuhan luka. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Ahmed dkk., flavonoid dan triterpenoid diketahui dapat mempercepat penyembuhan luka karena memiliki sifat antimikroba, antioksidan, dan dapat mempercepat proses astringensia pada luka. Selain itu flavonoid juga memiliki efek analgesik ringan terutama jika digunakan topikal pada daerah yang mengalami perdarahan ataupun luka.^{6,12,13,14}

Tanin dan triterpenoid memiliki efek vasokonstriktor pada pembuluh darah kecil. Vasokonstriksi pembuluh darah kecil dapat memberikan efek hemostasis, membatasi kehilangan cairan dan mencegah agregasi eksternal, maka regenerasi jaringan dapat ditingkatkan. Tanin juga memiliki efek yang dapat merangsang produksi sel fibroblast dan merangsang proses pembentukan jaringan kolagen dalam penyembuhan luka. Selain itu, ketika tanin berkontak dengan membran mukosa maka tanin akan bereaksi dan berikatan silang dengan protein pada sel mukus dan epitel dari mukosa, sehingga mukosa akan berikatan lebih kuat dan lebih

tidak permeabel. Proses ini disebut astringensia. Astringensia meningkatkan pertahanan terhadap lapisan di bawah mukosa dari mikroorganisme dan iritan kimia. Pada penelitian diketahui tanin memiliki efek antimikroba dan anti oksidan yang dapat membantu mencegah infeksi dan melawan radikal bebas sehingga mempercepat proses penyembuhan luka.^{6,12,13,14}

Triamcinolone acetonide 0.1% merupakan salah satu golongan obat kortikosteroid dengan sifat anti-inflamasi yang sering digunakan untuk membantu proses penyembuhan luka pada rongga mulut. Kemampuan absorpsi Triamcinolone acetonide pada mukosa rongga mulut dipengaruhi oleh berbagai macam faktor seperti bentuk sediaan, integritas mukosa, lama pemberian dan keberadaan dari proses inflamasi. Setelah terjadi penyerapan maka kortikosteroid akan terikat oleh protein plasma dan bekerja dengan cara menginduksi fosfolipase A2 dan sebagai inhibitor protein yang berfungsi sebagai pengontrol biosintesis mediator inflamasi seperti prostaglandin dan leukotrin, sehingga proses inflamasi dapat diminimalkan.⁷

1.6. Hipotesis

1. Salep ekstrak herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.) memberikan pengaruh terhadap jumlah sel neutrofil pada proses penyembuhan luka mukosa rongga mulut tikus Wistar.
2. Salep ekstrak herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.) memberikan pengaruh terhadap jumlah sel fibroblast pada proses penyembuhan luka mukosa rongga mulut tikus Wistar.

3. Salep ekstrak herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.) memiliki potensi yang setara dibandingkan dengan *triamcinolone acetonide* 0.1% terhadap jumlah sel neutrofil pada proses penyembuhan luka mukosa rongga mulut tikus Wistar.
4. Salep ekstrak herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.) memiliki potensi yang setara dibandingkan dengan *triamcinolone acetonide* 0.1% terhadap jumlah sel fibroblast pada proses penyembuhan luka mukosa rongga mulut tikus Wistar.

1.7. Metode Penelitian

Desain penelitian experimental laboratorik, menggunakan hewan coba tikus Wistar sebanyak 30 ekor yang dibagi secara acak menjadi 5 kelompok (n=6). Pada mukosa rongga mulut bagian labial mandibula dibuat luka insisi sepanjang 5 mm dengan kedalaman 1 mm. Setiap hari masing-masing kelompok diberikan satu perlakuan secara topikal yaitu aplikasi salep ekstrak herba meniran 2.5 %, 5 % dan 10 %, *triamcinolone acetonide* 0.1% sebagai kontrol pembanding dan basis salep *vaselinum album* sebagai kontrol negatif. Data yang diukur adalah jumlah sel neutrofil dan jumlah sel fibroblast yang dinilai pada hari ketiga, kelima dan ketujuh. Analisis data untuk jumlah sel neutrofil dan jumlah sel fibroblast dengan menggunakan ANAVA satu arah dilanjutkan dengan Tukey *HSD* dengan $\alpha = 0.05$ menggunakan perangkat lunak.

1.8. Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di laboratorium Farmaklogi dan Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha, Bandung, pada bulan September 2016 – April 2017.

