

- *Phyllanthus niruri* L.
IR - PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
Wound Healing

KK
KKA
KB. 61/11
ANN
P

**PENINGKATAN JUMLAH MAKROFAG PADA
PROSES PENYEMBUHAN LUKA PASCA PENCABUTAN
GIGI MARMUT (*Cavia cobaya*) AKIBAT PEMBERIAN
GEL EKSTRAK MENIRAN (*Phyllanthus niruri* L.)**

SKRIPSI



MILIK
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

Oleh :

ANNEKE PARAMITA A
020710031

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA BHMN
SURABAYA
2010**

LEMBAR PENGESAHAN

**PENINGKATAN JUMLAH MAKROFAG PADA
PROSES PENYEMBUHAN LUKA PASCA PENCABUTAN
GIGI MARMUT (*Cavia cobaya*) AKIBAT PEMBERIAN
GEL EKSTRAK MENIRAN (*Phyllanthus niruri L.*)**

SKRIPSI

Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat untuk Menyelesaikan
Pendidikan Dokter Gigi di Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Airlangga Surabaya

Oleh :

ANNEKE PARAMITA A
020710031

Menyetujui,

Pembimbing Utama



(Ester Arijani, drg., MS.)
NIP. 195202011981032001

Pembimbing Serta,



(Anis Irmawati, drg., M.Kes.)
NIP. 197405271999032002

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA BHMN
SURABAYA
2010**

PENETAPAN PANITIA PENGUJI SKRIPSI

Skripsi ini telah diuji pada tanggal 14 Desember 2010

PANITIA PENGUJI SKRIPSI

- 1. Indah Listiana K., drg., MKes. (ketua penguji)**
- 2. Tantiana, drg., MKes. (anggota)**
- 3. Bambang Sumarjono, drg., MKes. (anggota)**
- 4. Ester Arijani, drg., MS (pembimbing utama / anggota)**
- 5. Anis Irmawati, drg., MKes. (pembimbing serta / anggota)**

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa. Berkat karunia-Nya, penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi yang berjudul **"Peningkatan Jumlah Makrofag pada Proses Penyembuhan Luka Pasca Pencabutan Gigi Marmut (*Cavia cobaya*) Akibat Pemberian Gel Ekstrak Meniran (*Phyllanthus niruri L.*)"**. Penyusunan skripsi ini merupakan salah satu syarat untuk menyelesaikan strata satu Program Studi Pendidikan Dokter Gigi di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga Surabaya.

Penyusunan skripsi ini tak lepas dari dukungan dan bantuan banyak pihak. Oleh karena itu penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada:

1. Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga Surabaya.
2. Wakil Dekan I bidang akademik dan kemahasiswaan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga Surabaya
3. Prof., Dr. Jenny Sunariani. drg., MS selaku Ketua Departemen Biologi Oral, terima kasih atas doa, dan kesempatan yang telah diberikan untuk dapat menyelesaikan skripsi.
4. Ester Arijani, drg., MS selaku selaku pembimbing I dalam penyusunan skripsi ini. Terima kasih atas doa, bimbingan, semangat, serta nasehat-nasehat yang telah diberikan.
5. Anis Irmawati, drg., MKes selaku pembimbing II dalam penyusunan skripsi ini. Terima kasih atas bimbingan, semangat, serta nasehat-nasehat yang telah diberikan.

6. Dosen-dosen penguji proposal dan skripsi: Indah Listiana, drg., Tantiana, drg., Bambang Soemarjono, drg., Edhi Jularso, drg., MS., Bambang Soegeng, drg. Terima kasih atas saran, tanggapan, dan masukannya.
7. Christian Khoswanto, drg., Mkes atas saran dan bantuan yang telah diberikan dalam pengolahan data statistik.
8. Ketua Bagian Ilmu Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga beserta staf yang telah membantu kelancaran penelitian.
9. Bapak Eko dari Bagian Patologi Anatomi RSUD Dr. Soetomo yang telah membantu dalam pembuatan sediaan.
10. Pak Moko dan Mbak Ila dari Fakultas Farmasi Universitas Surabaya yang telah membantu dalam pembuatan gel ekstrak meniran.
11. DR Istiati, drg., SU selaku Ketua Komite Kelaikan Etik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga untuk kebijaksanaan dan masukan yang telah diberikan.
12. Papa Bambang dan Mama Ester yang sangat kusayangi, yang tidak henti-hentinya memberi doa, semangat, bantuan yang sangat membantu kelancaran penelitian. Skripsi ini kupersembahkan khusus untuk Papa dan Mama.
13. Seluruh keluargaku yang selalu memberi dukungan dan semangat.
14. Teman-teman Magelang khususnya Marco, Yohana, Naomi, Ivan yang sudah membantu dalam menyelesaikan skripsi. Terima kasih atas semangat dan pengertiannya.
15. Teman-teman seperjuangan Ricka, Laura, Addina serta teman-teman di kampus yang sudah mendukung dalam penyelesaian skripsi.

16. Teman-teman kos DH4 yang sudah membantu dan memberikan dukungan untuk dapat menyelesaikan skripsi.

17. Serta semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Penulis berharap, semoga penulisan skripsi ini dapat bermanfaat bagi dokter gigi, mahasiswa Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga pada khususnya dan pembaca pada umumnya. Untuk itu, kritik dan saran yang membangun dari berbagai pihak sangat diharapkan

Surabaya, Desember 2010

Penulis

**PENINGKATAN JUMLAH MAKROFAG
PADA PROSES PENYEMBUHAN LUKA
PASCA PENCABUTAN GIGI MARMUT (*Cavia cobaya*) AKIBAT
PEMBERIAN GEL EKSTRAK MENIRAN (*Phyllanthus niruri* Lynn)**

**(INCREASING THE NUMBER OF MACROPHAGE IN WOUND HEALING
PROCESS AFTER *Cavia cobaya*'s TOOTH EXTRACTION DUE TO
APPLICATION MENIRAN EXTRACT GEL (*Phyllanthus niruri* Lynn))**

ABSTRACT

Background. Meniran (*Phyllanthus niruri* Lynn) contain saponin, flavonoid, filantin, hipofilantin, kalium, damar dan tannin. Flavonoid as one of the ingredients of *Phyllanthus niruri* are suggested to have effect of increasing the activity of macrophage that stimulates pro-healing effect by stimulating regeneration, activating and proliferating fibroblast also angiogenesis. **Purpose.** The aim of this study is to know that *Phyllanthus niruri* extract gel can increase the amount of macrophage in wound healing process after *Cavia cobaya*'s tooth extraction. **Method.** This study used experimental design with post-test only control group design. Experimental subject is male *Cavia cobaya*. Subject was divided into five groups, each group contains seven *Cavia cobaya*. For the negative control group we use CMC-Na3% and povidone iodine for the positive control group. The other five groups we use *Phyllanthus niruri* extract gel with different concentrations 22,5%, 45%, and 90%. Execution was held after three days by taking the mandibula to make hystopathologic preparat, examined under microscope with 400 times magnification, then counted for the amount of macrophage. The result of study tested with one-way ANOVA and LSD to look for the difference of macrophage count between groups. **Result.** One-way ANOVA's result showed a significant difference between control and *Phyllanthus niruri* extract gel treated group. LSD's result showed significant difference between negative control group and positive control, 22,5%, 45%, 90% *Phyllanthus niruri* extract gel treated group, but no significant difference between positive control group and 22,5% *Phyllanthus niruri* extract gel treated group. **Conclusion.** Application of *Phyllanthus niruri* extract gel can increase the amount of macrophage in wound healing process after *Cavia cobaya*'s tooth extraction and the optimal concentration is 45%.

Keywords: *Phyllanthus niruri* extract gel, macrophage, wound healing, tooth extraction, flavonoid.

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL DEPAN	i
HALAMAN SAMPUL DALAM	ii
LEMBAR PERSETUJUAN	iii
PENETAPAN PANITIA PENGUJI	iv
UCAPAN TERIMA KASIH	v
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1 Latar belakang	1
1.2 Rumusan masalah.....	2
1.3 Tujuan penelitian	3
1.3.1 Tujuan umum	3
1.3.2 Tujuan khusus	3
1.4 Manfaat penelitian	3
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Meniran	4
2.1.1 Klasifikasi meniran	4
2.1.2 Deskripsi tanaman meniran.....	4

2.1.3	Kandungan kimia meniran	5
2.1.4	Khasiat dan manfaat meniran	6
2.2.	Luka	9
2.2.1	Definisi	9
2.2.2	Klasifikasi luka	9
2.3	Penyembuhan luka	11
2.3.1	Definisi penyembuhan luka.....	11
2.3.2	Fase-fase penyembuhan luka	12
2.3.3	Tahapan penyembuhan luka dari segi histopatologi	17
2.3.4	Penyembuhan luka pasca cabut gigi	19
2.3.5	Faktor-faktor yang mempengaruhi penyembuhan luka	22
2.4	Makrofag	25
BAB 3	KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS	
	PENELITIAN	
3.1	Kerangka konseptual	28
3.2	Hipotesis penelitian	30
BAB 4	MATERI DAN METODE PENELITIAN	
4.1	Jenis penelitian	31
4.2	Sampel penelitian	31
4.3	Variabel penelitian	32
4.4	Definisi operasional	32

4.5	Alat dan bahan	33
4.5.1	Alat	33
4.5.2	Bahan.....	33
4.6	Tempat dan waktu penelitian	34
4.7	Prosedur penelitian	34
4.7.1	Pengelolaan binatang percobaan.....	34
4.7.2	Persiapan gel ekstrak meniran (<i>Phyllanthus niruri L.</i>)	35
4.7.2.1	Pembuatan ekstrak meniran (<i>Phyllanthus niruri L.</i>).....	35
4.7.2.2	Pembuatan gel	36
4.7.3	Kelompok penelitian	37
4.7.4	Pelaksanaan eksperimen	37
4.7.4.1	Pencabutan gigi binatang percobaan	37
4.7.4.2	Pemberian gel ekstrak meniran (<i>Phyllanthus niruri L.</i>)	39
4.7.4.3	Pengambilan sampel jaringan	39
4.7.4.4	Pembuatan sediaan	39
4.8	Teknik penghitungan.....	40
4.9	Analisis data	40
4.10	Alur penelitian.....	41
BAB 5	HASIL PENELITIAN	
5.1	Data penelitian	42
5.2	Analisis dan hasil penelitian.....	42
BAB 6	PEMBAHASAN	46

BAB 7 SIMPULAN DAN SARAN

7.1 **Simpulan**50

7.2 **Saran**50

DAFTAR PUSTAKA51

LAMPIRAN

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1: Meniran	5
Gambar 2.2: Fase penyembuhan luka.....	16
Gambar 2.3: Penyembuhan luka pasca pencabutan gigi.....	19
Gambar 2.4: Makrofag.....	26
Gambar 4.1: Alat-alat dan bahan penelitian.....	34
Gambar 4.2: Proses pembuatan ekstrak meniran	36
Gambar 4.3: Pembiusan <i>Cavia cobaya</i> dengan eter 10%.....	38
Gambar 4.4: Pencabutan gigi <i>Cavia cobaya</i> dan irigasi soket.....	38
Gambar 4.5: Pemberian gel ekstrak meniran dan penjahitan daerah luka.....	39

DAFTAR TABEL

Tabel 5.1: Data hasil penghitungan jumlah sel makrofag.....	42
Tabel 5.2: Distribusi rata-rata dan standar deviasi.....	43
Tabel 5.3: Hasil Uji Kolmogorov Smirnov.....	43
Tabel 5.4: Hasil Uji <i>one-way</i> ANOVA.....	44
Tabel 5.5: Hasil Uji LSD	44

BAB 1
PENDAHULUAN

BAB 1**PENDAHULUAN****1.1 Latar belakang**

Luka adalah kerusakan jaringan tubuh oleh karena jejas fisik yang menyebabkan terganggunya kontinuitas struktur normal dari jaringan (Robbins, 1996). Pada bidang kedokteran gigi seringkali dilakukan tindakan perawatan yang berkaitan dengan luka, seperti misalnya tindakan pencabutan gigi. Penggabungan respons vaskuler, aktivitas seluler dan terbentuknya bahan kimia sebagai substansi mediator di daerah luka merupakan komponen yang saling terkait pada proses penyembuhan luka (Lawler, 2002). Pada proses penyembuhan luka, makrofag mempunyai peranan yang penting. Saat proses radang kronik, monosit memasuki jaringan dan berdiferensiasi menjadi sel makrofag yang akan memfagositosis jaringan rusak termasuk PMN yang telah mati. Fungsi makrofag disamping fagositosis adalah: mensintesis kolagen, membentuk jaringan granulasi bersama-sama dengan fibroblas, memproduksi *growth factor* yang berperan pada re-epitelisasi, dan membentuk pembuluh kapiler baru atau angiogenesis (Kumar et al, 2005).

Meniran (*Phyllanthus niruri Linn*) merupakan tanaman tradisional yang sangat mudah di jumpai di sekitar kita. Di negara tropis seperti Indonesia, meniran mudah ditemui di ladang, pematang sawah, tanah yang lembab, tepi sungai, bahkan tumbuh liar begitu saja di halaman rumah. Walaupun tumbuh liar namun tanaman ini juga mengandung khasiat obat yang berguna bagi kita (Anonim,

2009). Beberapa bahan kimia yang terkandung dalam meniran diantaranya saponin, flavonoid, filantin, hipofilantin, kalium, damar dan tanin. Bahan yang terkandung dalam meniran secara turun-temurun dipercaya berkhasiat mengatasi berbagai penyakit, antara lain penyakit kulit, radang, malaria, kencing batu, diare, sariawan, batu ginjal, dan penyakit kuning. Selain itu meniran juga dapat bermanfaat sebagai penyembuh luka (Okoli et al, 2009).

Kandungan ekstrak meniran yang berguna sebagai imunostimulan adalah flavonoid. Flavonoid dapat meningkatkan jumlah makrofag sehingga diharapkan dapat meningkatkan sekresi *peptide growth factor* yang dapat merangsang efek *pro-healing* dengan menstimulasi regenerasi, aktivasi dan proliferasi fibroblas serta angiogenesis. Selain dapat memberikan efek peningkatan kontraksi dan epitelialisasi pada luka, ekstrak ini juga dapat merangsang proses-proses regenerasi jaringan (Okoli et al, 2009). Oleh karena itu, penulis ingin mengadakan penelitian lebih lanjut tentang pengaruh gel ekstrak meniran terhadap peningkatan jumlah makrofag pada proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi yang dilakukan pada hewan coba *Cavia cobaya*.

1.2 Rumusan masalah

Apakah gel ekstrak meniran (*Phyllanthus niruri L.*) dapat meningkatkan jumlah sel makrofag pada penyembuhan luka pasca pencabutan gigi *Cavia cobaya*?

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Untuk mengetahui manfaat gel ekstrak meniran (*Phyllanthus niruri L.*) dalam meningkatkan jumlah makrofag pada penyembuhan luka pasca pencabutan gigi *Cavia cobaya*.

1.3.2 Tujuan khusus

Untuk mengetahui konsentrasi optimal gel ekstrak meniran (*Phyllanthus niruri L.*) terhadap peningkatan jumlah makrofag pada penyembuhan luka pasca pencabutan gigi *Cavia cobaya*.

1.4 Manfaat penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat tentang manfaat meniran dalam meningkatkan jumlah makrofag sehingga dapat mempercepat proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi.

BAB 2
TINJAUAN PUSTAKA

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Meniran

2.1.1 Klasifikasi meniran

Divisi : Spermatophyta

Sub divisi : Angiospermae

Kelas : Dicotyledoneae

Ordo : Euphorbiales

Familia : Euphorbiaceae

Genus : *Phyllanthus*

Species : *Phyllanthus niruri L.*

Nama simplisia : *Phyllanthii Herba* (Herba meniran)

Nama daerah : Child pick a back (Inggris), Kilanelli (India), Meniran (Jawa), Zhen chu cao, Ye xia zhu (Cina), Gasau madungi (Ternate).

2.1.2 Deskripsi tanaman meniran

Meniran terdapat di India, Cina, Malaysia, Filipina, dan Australia. Meniran tumbuh liar di tempat yang lembab dan berbatu, seperti di sepanjang saluran air, semak-semak dan diantara rerumputan. Meniran merupakan tanaman yang tumbuh tegak, tinggi 30-50 cm, bercabang-cabang. Batang berwarna hijau pucat. Daun tunggal, letak berseling. Helaiian daun bundar telur sampai bundar memanjang, ujung tumpul, pangkal membulat, permukaan bawah berbentuk

glycosides, dan *methylated derivatives*, serta terdiri dari quercetrin, isoquercetrin, astragalin, rutin, kaempferol-4-rhamnopyranoside, erydictyol-7-rhamnopyranoside, fesitin-4-o-glucoside dan nirurin. Flavonoid menunjukkan beberapa efek biologi seperti anti inflamasi, anti hepatotoksik, anti ulcer, anti viral, dan anti alergi. Flavonoid juga menghambat enzim *aldose reductase* dan *xanthine oxidase*, juga berpotensi sebagai anti oksidan dan mempunyai kemampuan mendeteksi radikal bebas (Narayana, 2001).

2.1.4 Khasiat dan manfaat meniran

Meniran dipercaya secara turun-temurun sebagai penyembuh beragam penyakit tak hanya di Jawa, tapi juga di mancanegara. Di Indonesia, meniran telah digunakan secara turun temurun untuk mengobati malaria, sariawan, sakit diare, dan nyeri ginjal. Secangkir air rebusan daun meniran bisa dimanfaatkan untuk mengobati diare. Ini karena daun meniran mengandung senyawa antibakteri seperti filantin, hipofilantin, nirantin, dan nirtetrakin. Selain itu meniran juga dapat digunakan untuk mengobati sakit kencing batu, demam, batuk, sakit gigi, sakit kuning, dan gonorrhoe. Bagian tumbuhan yang digunakan obat tradisional umumnya bagian daun, batang, dan akarnya (Anonim, 2009).

Di Thailand, meniran dimanfaatkan untuk mengobati demam dan sebagai diuretik (Anonim, 2009). Di India *Phyllanthus* telah digunakan sejak dahulu sebagai obat tradisional bagi berbagai kelainan kulit seperti ulkus, kulit pecah-pecah dan gatal. Warouw (2001) melaporkan sebuah studi deskriptif tanpa kontrol mengenai manfaat pemberian *Phyllanthus niruri* pada herpes zoster dan reaksi lepra. Dalam laporan tersebut dinyatakan bahwa ekstrak *Phyllanthus niruri* dapat

mempercepat penyembuhan gejala klinis pada kedua keadaan tersebut (Warouw, 2001). Menaldi (2002) melaporkan penggunaan ekstrak *Phyllanthus niruri* sebagai terapi penderita lepra. Dalam laporan kasus tersebut disebutkan bahwa ekstrak *Phyllanthus niruri* meningkatkan imunitas seluler penderita.

Kurniati (2002) melakukan sebuah penelitian terhadap 60 kasus herpes zoster (HZ) non-komplikata untuk menilai efektifitas dan keamanan pemberian kombinasi ekstrak *Phyllanthus niruri* dibandingkan plasebo pada terapi standar HZ. Ekstrak *Phyllanthus niruri* diberikan 50 mg 3 kali sehari selama 7 hari. Penilaian dilakukan berdasarkan skor kemajuan klinis untuk status dermatologikus yang meliputi eritema, edema, vesikel berkelompok dan ukuran lesi. Didapatkan perbedaan skor kemajuan klinis yang bermakna antara kelompok kontrol dan kelompok uji.

Hasil riset peneliti di India, Brasil, Peru, Jepang, dan Paraguay, meniran mengandung senyawa kelompok lignan seperti filantin, hipofilantin, nirantin, nirtetralin, nirfilin, filtetralin, lintetralin, isotetralin, dan filnirurin. Filantin dan hipofilantin dari meniran merupakan komponen utama yang diyakini berperan dalam penurunan gula darah pada penderita diabetes. Meniran juga mengandung senyawa kelompok bioflavonoid seperti rutin, kuersetrin, isokuersetrin, nirurin, nirutenin. Rutin dan kuersetrin dikenal sebagai antikarsinogen yang dapat mencegah kanker (Anonim, 2009).

Meniran atau *Phyllanthus niruri* juga merupakan salah satu tumbuhan obat yang sudah lama digunakan untuk mengobati penyakit hati atau hepatitis. Ekstrak tumbuhan ini dapat melindungi kerusakan sel hati dari pengaruh zat beracun, tetraklorida, dan galaktosamin. Ekstrak semua bagian tumbuhan Meniran dapat

menghambat aktivitas enzim *DNA polymerase (DNAp)* dari virus hepatitis B dan virus hepatitis *woodchuck* secara *in vitro* (Anonim, 2009).

Berdasarkan penelitian Astri dkk (2002), ekstrak *Phyllanthus niruri* mempunyai aktivitas antibakteri terhadap bakteri patogen dari kelompok gram positif maupun gram negatif. Ekstrak *Phyllanthus niruri* mempunyai daya antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* dan *Pseudomonas aeruginosa*. Gunawan dkk (2008) mengisolasi senyawa terpenoid yang terkandung dalam ekstrak *Phyllanthus niruri*. Senyawa terpenoid tersebut diduga jenis phytadiene dan 1,2-seco cladiellan, di mana campuran kedua senyawa ini aktif terhadap bakteri *Escherichia coli* dan bakteri *Staphylococcus aureus*.

Pemberian per oral ekstrak *Phyllanthus niruri* dapat mempengaruhi fungsi dan aktivitas komponen sistem imun: meningkatkan aktivitas fagositosis dari sel-sel makrofag, meningkatkan aktivitas kemotaksis sel-sel neutrofil, dan meningkatkan sekresi TNF- α dan IFN- γ (Ma'at, 1997). Meniran juga dapat bermanfaat sebagai penyembuh luka. Pemberian secara topikal ekstrak dari batang Meniran (*Phyllanthus niruri*) pada luka eksisi tikus memberikan efek peningkatan kontraksi dan epitelialisasi pada luka. Epitelialisasi merupakan proses pembaharuan epitel setelah terjadinya luka, melibatkan proliferasi dan migrasi dari sel epitel menuju ke pusat luka. Sedangkan kontraksi lebih banyak disebabkan oleh myofibroblas. Ekstrak *Phyllanthus niruri* dapat meningkatkan aktivitas makrofag dalam mensekresikan *peptide growth factor* yang dapat merangsang efek *pro-healing* dengan menstimulasi regenerasi, aktivasi dan proliferasi fibroblas serta angiogenesis. Selain dapat memberikan efek

peningkatan kontraksi dan epitelialisasi pada luka, ekstrak ini juga dapat merangsang proses-proses regenerasi jaringan (Okoli *et al*, 2009).

2.2 Luka

2.2.1 Definisi

Luka adalah kerusakan jaringan tubuh oleh karena jejas fisik yang menyebabkan terganggunya kontinuitas struktur normal dari jaringan (Robbins, 1996).

2.2.2 Klasifikasi luka

Berdasarkan kedalaman dan luasnya, luka dapat dibagi menjadi:

1. Luka superfisial; terbatas pada lapisan dermis.
2. Luka *partial thickness*; hilangnya jaringan kulit pada lapisan epidermis dan lapisan bagian atas dermis.
3. Luka *full thickness*; jaringan kulit yang hilang pada lapisan epidermis, dermis, dan fascia, tidak mengenai otot.
4. Luka mengenai otot, tendon dan tulang.

Terminologi luka yang dihubungkan dengan waktu penyembuhan dapat dibagi menjadi (Szabo, 1998):

1. Luka akut: luka dengan masa penyembuhan sesuai dengan konsep penyembuhan yang telah disepakati.
2. Luka kronis: luka yang mengalami kegagalan dalam proses penyembuhan, dapat karena faktor eksogen atau endogen.

Luka juga dapat dibedakan berdasarkan mekanisme terjadinya luka yaitu sebagai berikut (Anonim, 2009):

1. Luka insisi (*incising wounds*), terjadi karena teriris oleh instrumen yang tajam. Misal yang terjadi akibat pembedahan. Luka bersih (aseptik) biasanya tertutup oleh sutura setelah seluruh pembuluh darah yang luka diikat (ligasi)
2. Luka memar (*contusion wound*), terjadi akibat benturan oleh suatu tekanan dan dikarakteristikkan oleh cedera pada jaringan lunak, perdarahan dan bengkak.
3. Luka lecet (*abraded wound*), terjadi akibat kulit bergesekan dengan benda lain yang biasanya dengan benda yang tidak tajam.
4. Luka tusuk (*punctured wound*), terjadi akibat adanya benda, seperti peluru atau pisau yang masuk ke dalam kulit dengan diameter yang kecil.
5. Luka gores (*lacerated wound*), terjadi akibat benda yang tajam seperti oleh kaca atau oleh kawat.
6. Luka tembus (*penetrating wound*), yaitu luka yang menembus organ tubuh biasanya pada bagian awal luka masuk diameternya kecil tetapi pada bagian ujung biasanya lukanya akan melebar.
7. Luka bakar (*combustio*)

Setiap kejadian luka, mekanisme tubuh akan mengupayakan mengembalikan komponen-komponen jaringan yang rusak tersebut dengan membentuk struktur baru dan fungsional sama dengan keadaan sebelumnya (Baxter, 1995).

2.3 Penyembuhan luka

Penyembuhan luka merupakan suatu proses yang kompleks karena berbagai kegiatan bioseluler, biokimia terjadi berkesinambungan. Penggabungan respons vaskuler, aktivitas seluler dan terbentuknya bahan kimia sebagai substansi mediator di daerah luka merupakan komponen yang saling terkait pada proses penyembuhan luka. Besarnya perbedaan mengenai penelitian dasar mekanisme penyembuhan luka dan aplikasi klinik saat ini telah dapat diperkecil dengan pemahaman dan penelitian yang berhubungan dengan proses penyembuhan luka dan pemakaian bahan pengobatan yang telah berhasil memberikan kesembuhan (Tawi, 2008).

Proses penyembuhan tidak hanya terbatas pada proses regenerasi yang bersifat lokal, tetapi juga sangat dipengaruhi oleh faktor endogen (seperti: usia, nutrisi, imunologi, pemakaian obat-obatan, kondisi metabolik) (Baxter, 1995).

2.3.1 Definisi penyembuhan luka

Penyembuhan luka adalah suatu proses pembentukan jaringan sehingga kembali seperti semula atau dengan kata lain penggantian jaringan rusak atau mati oleh jaringan baru yang sehat melalui proses regenerasi dan organisasi, sedangkan keberhasilannya tergantung dari keseimbangan lokal dari kedua proses tersebut (Lawler, 2002). Proses penyembuhan dari sel parenkim terjadi dengan mengganti sel yang rusak dengan yang baru dan sama sehingga fungsi jaringan akan pulih kembali dengan sempurna. Penyembuhan yang demikian disebut regenerasi, sedangkan pada proses penyembuhan dari sel atau jaringan yang rusak akan

diganti oleh jaringan parut atau jaringan ikat disebut organisasi (Sudiono, 2003; Kumar et al., 2005).

2.3.2 Fase-fase penyembuhan luka

Secara umum fase penyembuhan luka dibagi menjadi 3 tahap, yaitu:

1. Fase inflamasi

Peristiwa awal yang terjadi pada penyembuhan luka yaitu fase inflamasi, merupakan respons vaskuler dan seluler terhadap luka. Pada fase inflamasi ini terdapat beberapa proses yang berlangsung yaitu hemostasis dan inflamasi.

Proses hemostasis melibatkan konstriksi pembuluh darah, kontraksi otot polos, agregasi trombosis, koagulasi darah, dan diikuti oleh vasodilatasi yang diperantarai oleh pelepasan histamin. Trombosis akan melepaskan leukotrien C₄ dan D₄ yang mengakibatkan vasodilatasi pembuluh darah. Selain itu juga melepaskan serotonin yang dapat meningkatkan permeabilitas vaskuler sehingga terjadi eksudasi cairan dari intravaskuler ke ekstrasvaskuler. Proses hemostasis ini terjadi dalam waktu beberapa jam hingga satu hari (Kane, 1997; Mercy, 2008).

Fase inflamasi berlangsung sejak terjadinya luka sampai kira-kira hari kelima. Fase ini tampak sebagai eritema, pembengkakan, adanya rasa hangat yang sering terasosiasi dengan rasa nyeri. Berdasarkan waktu terjadinya, fase inflamasi dibagi menjadi dua, yaitu peradangan akut dan kronis. Peradangan akut adalah respon yang terjadi segera setelah adanya jejas, berlangsung singkat beberapa jam sampai beberapa hari. Respon akut ditandai dengan eksudasi sel plasma keluar bersama-sama sel limfosit dan makrofag (Lawler, 2002).

Radang kronis biasanya merupakan kelanjutan radang akut, tetapi ada beberapa kasus dimana radang kronis dapat terjadi tanpa diawali radang akut (Underwood, 1999). Dalam tahap ini mulai terjadi proses organisasi, dimana timbul fibrosis yang muncul setelah penampakan sel-sel radang kronis. Radang kronis berlangsung lama yang menunjukkan usaha tubuh untuk melokalisasi agen penyebab dan memperbaiki kerusakan yang terjadi. Secara histologis biasanya ditandai dengan terbentuknya jaringan granulasi yang terdiri dari infiltrasi sel radang kronis (monosit, limfosit, dan sel plasma), proliferasi pembuluh darah muda, dan proliferasi fibroblas (Lawler, 2002).

Pada peradangan kronis, leukosit mononuklear merupakan fagosit dominan dan dapat bergabung membentuk sel datia. Migrasi neutrofil dan monosit ke jaringan terjadi sebagai respon peningkatan permeabilitas pembuluh darah. Populasi monosit akan meningkat 48-72 jam pasca trauma. Monosit selanjutnya akan berubah menjadi makrofag yang akan meneruskan proses fagositosis, mensekresi faktor pertumbuhan, sitokin, enzim proteolitik, serta menutup permukaan luka dengan fibroblas matur yang bercampur dengan tonjolan pembuluh darah baru. Sebagian besar bahan-bahan ini memudahkan pengerahan sel radang tambahan. Masuknya monosit dan perubahannya menjadi makrofag tampaknya menjadi suatu permulaan perbaikan jaringan (Tawi, 2008).

Fase penyembuhan luka mulai terjadi saat ada kontak antara platelet dengan kolagen yang terpapar. Bekuan darah yang dibentuk platelet akan menutupi vaskuler yang terbuka (*clot*) untuk mengontrol perdarahan, kehilangan cairan elektrolit, dan mengeluarkan sitokin untuk memulai proses penyembuhan. Dua sitokin yang terpenting adalah *platelet derived growth factor* (PDGF) dan

transforming growth factor-beta (TGF- β). PDGF menginisiasi kemotaksis dari neutrofil, makrofag, sel otot polos, dan fibroblas, serta menstimulasi mitogenesis fibroblas dan sel otot polos. TGF- β menarik dan menstimulasi makrofag untuk mensekresi sitokin tambahan termasuk *fibroblast growth factor* (FGF), PDGF, *tumor necrosis alpha* (TNF- α), dan *interleukin-1* (IL-1) (Diegelmann and Evans, 2004).

2. Fase proliferasi

Merupakan fase perbaikan luka yang meliputi fibroplasia, sintesa kolagen, angiogenesis, pembentukan jaringan granulasi, dan epitelisasi. Fibroplasia adalah replikasi fibroblas yang dimulai pada hari keempat pasca trauma. Fungsi utama fibroblas adalah memproduksi kolagen protein *extra cellular matrix* (ECM) yang merupakan komponen penting pada proses regenerasi atau perbaikan jaringan. Pada keadaan normal, fibroblas merupakan sel yang tidak aktif dengan laju proliferasi dan aktivitas metabolisme yang lambat. Namun setelah terjadi perlukaan, fibroblas akan menjadi sel yang aktif dan mampu untuk berproliferasi dengan cepat serta bermigrasi. Migrasi diperlukan fibroblas untuk memasuki daerah perlukaan. Periode ini terjadi pada hari keempat sampai kelima setelah perlukaan. Pada fase ini sel berubah dari tidak aktif menjadi aktif. Pada hari ketujuh sampai kesepuluh fibroblas akan berproliferasi. Jaringan granulasi menjadi sangat penuh oleh fibroblas dan endotel (Kumar, 2005). Aktivitas migrasi dan proliferasi fibroblas terjadi karena adanya pacuan dari molekul *extra cellular matrix* (ECM) serta faktor pertumbuhan. FGF, TGF- β , PDGF, dan *epidermal*

growth factor (EGF) diketahui sebagai faktor pertumbuhan yang berperan terhadap migrasi dan proliferasi fibroblas (Peterson et al., 1998).

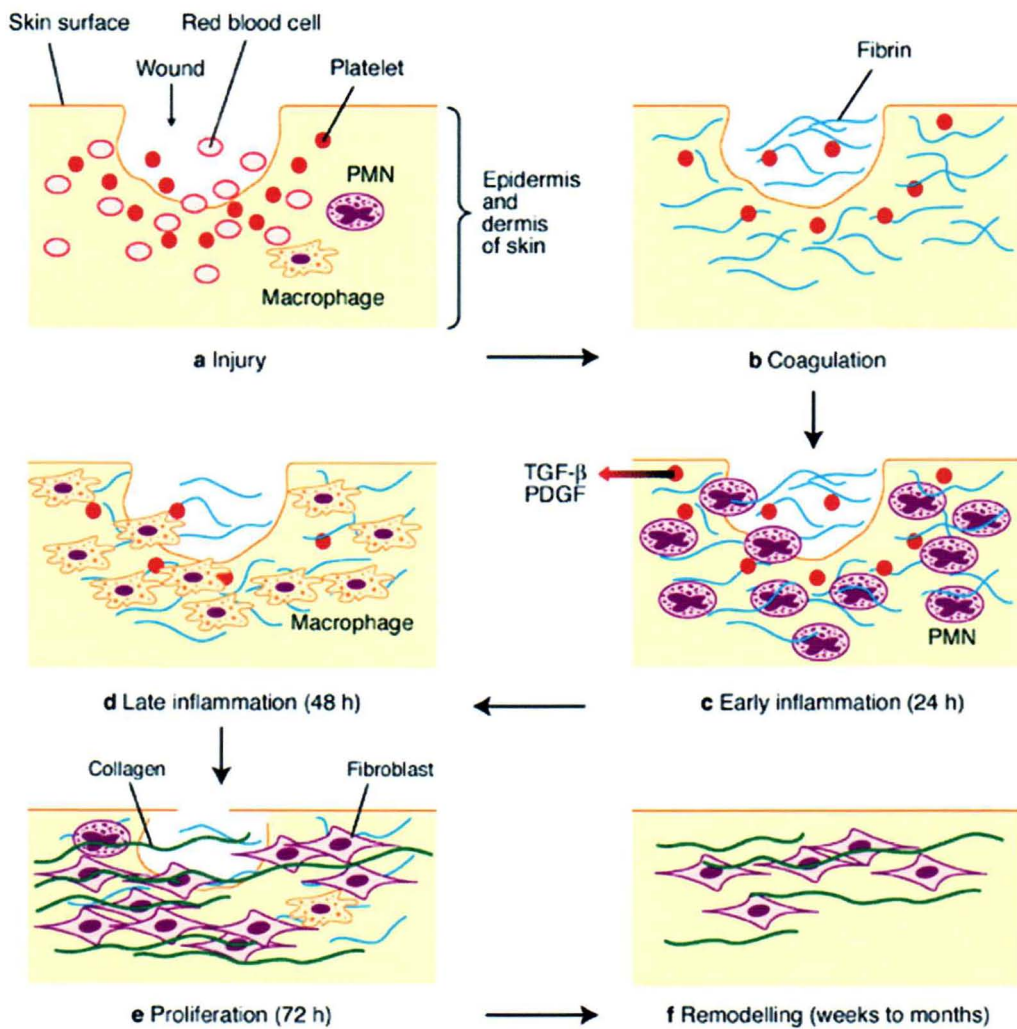
Angiogenesis adalah proses pembentukan pembuluh darah baru. Proses angiogenesis mulai tampak pada hari ketiga sampai keempat yang diinduksi oleh kemoatraktan sel endotel berupa TGF, PDGF, dan *vascular endothelial cell growth factor* (VEGF). Bahan tersebut akan menarik makrofag dan granulosit kemudian membentuk mikrovaskuler. Pembentukan jaringan granulasi terjadi jika tepi luka tidak saling bertemu. Jaringan granulasi merupakan struktur padat yang dibentuk dari proliferasi fibroblas, kapiler-kapiler, makrofag, matriks kolagen, fibronectin, dan tenascin. Pembentukan jaringan granulasi terjadi 48 jam pasca trauma (Enoch and Prince, 2004).

Epitelisasi merupakan proses sel epitelial tumbuh dan berdiferensiasi membentuk epitel. Epitelisasi dimulai 12 jam pasca trauma dan dimulai dengan mitosis pada stratum basalis. Proses epitelisasi ini dipengaruhi oleh EGF, *keratinocyte growth factor*, dan β -FGF (Scatteman, 2001). Fase proliferasi akan berakhir jika epitel dermis dan lapisan kolagen telah terbentuk, terlihat proses kontraksi dan akan dipercepat oleh berbagai *growth factor* yang dibentuk oleh makrofag dan platelet. (Tawi, 2008)

3. Fase *remodelling*

Fase ini dimulai pada minggu ke-3 setelah perlukaan dan berakhir sampai kurang lebih 12 bulan. Tujuan dari fase *remodelling* adalah menyempurnakan terbentuknya jaringan baru menjadi jaringan penyembuhan yang kuat dan bermutu. Fibroblas sudah mulai meninggalkan jaringan granulasi, warna

kemerahan dari jaringan mulai berkurang karena pembuluh mulai regresi dan serat fibrin dari kolagen bertambah banyak untuk memperkuat jaringan parut. Kekuatan dari jaringan parut akan mencapai puncaknya pada minggu ke-10 setelah perlukaan. Sintesis kolagen yang telah dimulai sejak fase proliferasi akan dilanjutkan pada fase *remodelling*. Kecuali pembentukan kolagen juga akan terjadi pemecahan kolagen oleh enzim kolagenase.



Gambar 2.2: Fase penyembuhan luka (Beanes dkk, 2003).

Kolagen muda (*gelatinous collagen*) yang terbentuk pada fase proliferasi akan berubah menjadi kolagen yang lebih matang, yaitu lebih kuat dan struktur yang lebih baik (proses *re-modelling*). Untuk mencapai penyembuhan yang optimal diperlukan keseimbangan antara kolagen yang diproduksi dengan yang dipecahkan. Kolagen yang berlebihan akan menyebabkan penebalan jaringan parut atau *hypertrophic scar*, sebaliknya produksi yang berkurang akan menurunkan kekuatan jaringan parut dan luka akan selalu terbuka. Luka dikatakan sembuh jika terjadi kontinuitas lapisan kulit dan kekuatan jaringan kulit mampu melakukan aktivitas yang normal (Tawi, 2008). Akhir dari proses *remodelling* meliputi berhentinya pembentukan kapiler, aliran darah menurun dan aktivitas metabolik menurun (Enoch and Prince, 2004).

2.3.3 Tahapan penyembuhan luka dari segi histopatologi

Penyembuhan luka digolongkan dalam dua kemungkinan yaitu penyembuhan primer dan penyembuhan sekunder. Insisi menyebabkan kematian pada sebagian kecil epitel dan jaringan ikat. Proses penyembuhan primer terbagi dalam beberapa tahap, yaitu (Rosenberg, 2003; Kumar et al, 2005):

1. Kerusakan jaringan menyebabkan timbulnya reaksi peradangan akut. Sebagai respon dari peradangan tersebut, sel neutrofil bergerak dari mikrosirkulasi ke dalam jaringan yang terluka dan memfagosit benda asing dan jaringan nekrotik. Dalam 24 jam, neutrofil terlihat pada margin dari insisi. Selanjutnya membentuk gumpalan fibrin. Dalam 24 - 48 jam, memacu pembentukan sel epitel dari tepi luka (dengan sedikit proliferasi sel) mendekati margin pada dermis, mendeposit komponen dari membran

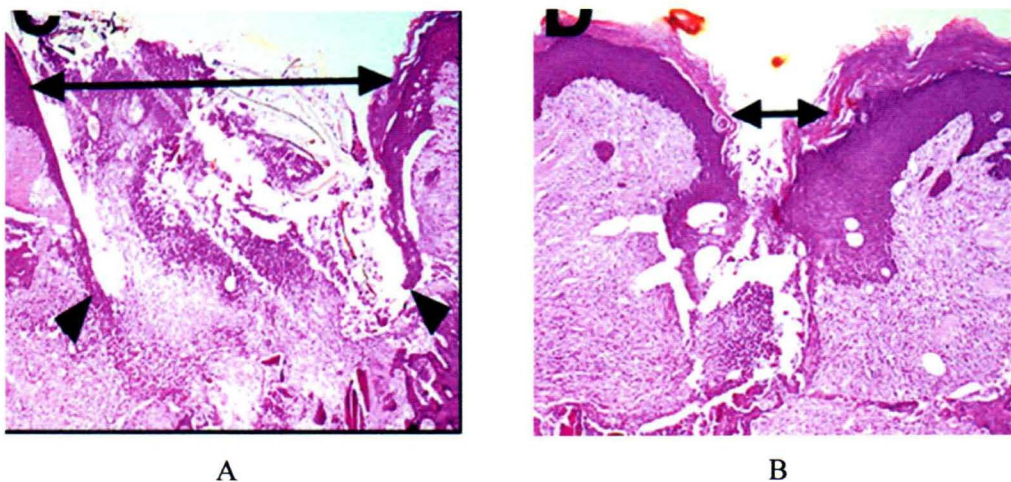
basal. Kemudian diikuti dengan munculnya agen kemotaksis lain termasuk *fibroplastic growth factor*, *transforming growth factor-beta* (TGF- β), PDGF, komplemen plasma aktif C3a dan C5a yang diarahkan oleh makrofag pada tepi luka. Sel makrofag berpindah dari mikrosirkulasi ke daerah luka. Makrofag melakukan fagositosis dengan cara yang sama seperti sel PMN sebagai proses inflamasi dan menghasilkan berbagai macam *growth factor* selama 3-4 hari.

2. Hari ke-3, neutrofil secara besar-besaran diganti oleh makrofag. Makrofag juga mendukung proses pembentukan sel endotel yang diikuti dengan proliferasi pembuluh darah baru dan duplikasi sel-sel otot polos. Jaringan granulasi secara cepat memasuki celah insisi. Serat kolagen ditemukan pada margin dari insisi, tetapi berorientasi secara vertikal dan tidak menghubungkan insisi. Proliferasi sel epitel tipis pada lapisan epidermal.
3. Hari ke-5, celah diisi oleh jaringan granulasi. Vaskularisasi maksimal. Serat kolagen tumbuh secara berlebihan dan mulai menghubungkan insisi. Epidermis dilindungi serat kolagen tipis. Susunan dan diferensiasi pada sel permukaan menghasilkan epidermal yang matur dengan keratinisasi pada permukaan.
4. Minggu pertama, dilanjutkan dengan akumulasi kolagen dan proliferasi fibroblas. Infiltrasi leukosit, oedem, dan dihasilkan vaskularisasi yang besar. Bulan pertama, bekas luka dibentuk dari jaringan ikat seluler tanpa adanya infiltrat dari peradangan, dilindungi oleh epidermis yang utuh.

2.3.4 Penyembuhan luka pasca cabut gigi

Luka pasca pencabutan gigi adalah kerusakan jaringan akibat tindakan bedah untuk melepaskan gigi dan akarnya dari soket dengan memotong jaringan keras maupun jaringan lunak (Peterson, 2003). Soket pencabutan yang terjadi karena pengangkatan gigi, dapat dianggap sebagai bentuk fraktur tulang. Sewaktu gigi geligi dicabut dari tulang dengan suplai darah berlebihan atau sedikit, soket terinfeksi semacam itu lebih umum terjadi (*dry socket*), dan kendati penyembuhan tulang biasanya cepat serta keutuhan mukosa mulut dengan cepat dipulihkan, pembentukan kembali di dalam soket bisa memakan waktu berbulan-bulan (Lawler, 2002).

Setelah pencabutan gigi, darah mengisi soket dan menggumpal. Sel-sel darah merah terjebak pada anyaman fibrin dan ujung-ujung pembuluh darah yang rusak pada ligamen periodontal akan menutup. Satu jam setelah pencabutan merupakan saat kritis, apabila bekuan darah lepas dari tempatnya maka penyembuhan berlangsung sangat lambat dan disertai rasa nyeri (Topazian, 2002).



Gambar 2.3: Penyembuhan pasca pencabutan gigi, A. tiga hari setelah pencabutan gigi, B. tujuh hari setelah pencabutan gigi (Sukotjo dkk, 2003).

Dalam 24-48 jam pertama setelah pencabutan terjadi vasodilatasi pembuluh darah di ligamen periodontal dan mobilisasi leukosit di sekitar bekuan darah. Pada saat yang sama terjadi organisasi fibrin. Sel-sel darah merah dapat terlihat di antara serat-serat fibrin, yang dilanjutkan sampai ke bagian tengah soket dimana terlihat susunan sel-sel darah merah dan organisasi fibrin. Permukaan bekuan darah ditutupi oleh fibrin yang mengandung sel leukosit PMN, sisa-sisa makanan, dan timbunan bakteri. Bekuan darah ini menunjukkan terjadinya vasokonstriksi. Menutupnya jaringan gingiva yang lepas ke dalam soket sangat membantu mempertahankan bekuan darah pada posisinya.

Pada hari ketiga setelah pencabutan gigi, terjadi proliferasi epitel pada permukaan bekuan darah, juga terlihat fibroblas yang berasal dari dinding-dinding tulang alveolar mulai berproliferasi dan menyebar masuk ke dalam bekuan darah tersebut, serta mulai terdapat jaringan granulasi pada tepi soket (Farida, 2003).

Pada minggu pertama setelah pencabutan terdapat proliferasi fibroblas dari jaringan ikat pada ligamen periodontal dan berkembang ke dalam dan sekitar bekuan darah. Pada bagian basal dan tepi soket sel-sel darah merah tampak berkelompok-kelompok dan bercampur dengan serat-serat fibrin yang telah terorganisasi dengan sempurna, jaringan granulasi sudah semuanya terinfiltrasi dan diganti, hanya pada bagian tengahnya masih terlihat bekuan darah. Pada tepi luka terus-menerus terjadi proliferasi epitel. Mulai terlihat pembentukan jaringan tulang pada dasar soket (Topazian, 2002).

Pada minggu kedua bekuan darah diorganisasi oleh fibroblas. Kapiler darah baru telah berpenetrasi ke tengah-tengah bekuan darah. Sisa-sisa ligamen periodontal telah mulai mengalami degenerasi dan tidak dapat dikenali lagi.

Proliferasi epitel di permukaan luka telah meluas, walaupun luka tidak ditutupi lagi, khususnya pada kasus yang lukanya besar seperti pada gigi posterior. Pada soket yang lebih kecil, telah terjadi epitelisasi yang sempurna (Peterson, 2003).

Pada minggu ketiga sel-sel jaringan ikat muda telah bertambah dan meluas sampai ke bagian tengah soket dan menggantikan sisa-sisa jaringan granulasi. Jaringan granulasi berubah menjadi jaringan penghubung. Trabekula muda dari osteoid mulai terbentuk di sekitar dinding soket pada luka pencabutan. Pada waktu tersebut permukaan luka telah terjadi epitelisasi sempurna (Farida, 2003).

Pada minggu keempat luka pencabutan berada pada tahap akhir penyembuhan, dasar soket telah diisi dengan tulang alveolar dengan ketinggian yang baru di bawah tingkat sebelumnya. Selama periode ini tulang mengalami remodelling dengan kejadian bergantian antara resorpsi dan deposisi. Proses remodelling ini akan berlanjut sampai beberapa minggu. Setelah minggu kedua belas, tempat pencabutan tidak dapat dibedakan dengan jaringan normal yang berdekatan (Topazian, 2002).

Secara umum tahapan penyembuhan luka pasca pencabutan gigi adalah sebagai berikut:

1. Pembentukan bekuan darah yang terjadi sesaat setelah terjadi luka pencabutan.
2. Penggantian bekuan darah dengan jaringan granulasi.
3. Penggantian jaringan granulasi oleh jaringan ikat.
4. Pembentukan *woven bone*.
5. Penggantian *woven bone* oleh trabekula tulang dan *remodelling* tulang alveol.

Proses penyembuhan luka pencabutan gigi pada hewan menunjukkan gambaran yang sama dengan proses penyembuhan luka pencabutan gigi pada manusia, hanya saja waktu penyembuhan pada hewan lebih pendek daripada manusia (Saptoyono, 2006).

2.3.5 Faktor-faktor yang mempengaruhi penyembuhan luka

Terdapat 2 faktor yang mempengaruhi penyembuhan luka, antara lain (Sudiono 2003; Kumar et al, 2005):

1. Faktor umum

a. Umur

Pada orang lanjut usia biasanya penyembuhan lebih lambat dibandingkan anak-anak, hal ini diduga disebabkan karena berkurangnya suplai darah pada orang yang sudah tua. Penyembuhan luka pada orang lanjut usia mengalami perlambatan akibat penurunan aliran darah dan oksigenasi jaringan oleh berbagai penyakit sistemik seperti diabetes melitus atau aterosklerosis. Pada orang lanjut usia fungsi imun dan gizi juga akan berkurang.

b. Nutrisi

Pada orang yang makan sedikit protein menyebabkan kadar protein dalam darah sangat rendah, dapat menghambat sintesa kolagen sehingga memperlambat penyembuhan. Keadaan ini menyebabkan luka sukar sembuh dan dapat menyebabkan keadaan yang lebih parah.

c. Vitamin

Dari sejumlah nutrisi yang ada, vitamin C merupakan salah satu nutrisi penting yang dibutuhkan dalam proses penyembuhan luka. Vitamin C sangat

berguna untuk pembentukan asam hialuron yang merupakan zat perekat antar jaringan yang sangat penting. Pada penyakit skorbut (gusi berdarah), jaringan kolagen sangat lemah dan juga hanya dibentuk dalam jumlah sedikit sehingga jaringan itu mudah pecah. Hal ini menyebabkan kualitas dan kuantitas jaringan rendah sehingga kalau terluka penyembuhannya lambat. Kekurangan vitamin A juga dapat menghambat perbaikan jaringan setelah terkena jejas atau trauma.

d. Hormon

Misalnya hormon kortison. Pemberian kortison pada suatu radang akan menyebabkan gangguan pada mekanisme perubahan pembuluh darah dan pembentukan eksudat radang yang sedikit sekali atau terhambat sehingga leukosit dan daya fagositosisnya berkurang. Pada radang yang disebabkan oleh kuman virulen, kortison akan berbahaya karena memberi kesempatan pada kuman untuk berproliferasi dan radang meluas.

e. Status metabolik

Diabetes melitus dapat menghambat penyembuhan luka.

f. Status sirkulasi

Status sirkulasi dapat mengukur penyembuhan luka. Persediaan darah yang tidak adekuat sering diakibatkan oleh arteriosclerosis atau abnormalitas dari vena yang memperlambat *drainage* vena dan juga mengganggu proses penyembuhan.

2. Faktor lokal

a. Suplai darah

Kekurangan darah akan menyebabkan tubuh kekurangan zat yang sangat dibutuhkan, misalnya vitamin dan oksigen. Hal ini dengan sendirinya akan menyebabkan terhambatnya proses penyembuhan.

b. Benda asing

Adanya benda asing akan menghambat penyembuhan karena benda asing ini merupakan suatu rangsang pada jaringan yang tetap akan memelihara adanya radang.

c. Pergerakan jaringan

Misalnya pada patah tulang, jika kedua bagian itu tetap ada pergerakan, maka proses penyembuhannya akan terhambat. Sebaliknya, penyembuhan akan dipercepat jika kedua bagian itu tidak bergerak atau difiksasi.

d. Besarnya kerusakan jaringan

Jika ada kerusakan total dari suatu organ, biasanya tidak dapat diperbaiki dengan sempurna.

e. Jenis jaringan

Besarnya kerusakan pada jaringan tubuh yang terdiri dari sel labil dan stabil akan sembuh dengan sempurna, tetapi pada sel permanen, penyembuhannya tidak sempurna dan lebih lambat.

f. Infeksi, merupakan salah satu hal yang penting yang dapat menghambat penyembuhan. Pada keadaan ini dibutuhkan *debridement* untuk menghasilkan proses penyembuhan yang sempurna.

g. Faktor mekanik

Gerakan awal pada luka dapat menghambat penyembuhan, dengan menekan pembuluh darah dan memisahkan tepi dari luka.

h. Ukuran, lokasi, dan tipe dari luka

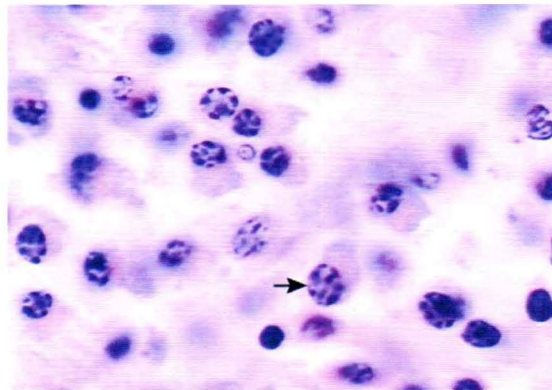
Luka pada daerah dengan vaskularisasi yang tinggi seperti wajah, akan dapat sembuh dengan cepat daripada daerah dengan vaskularisasi yang rendah, misalnya kaki. Luka yang kecil akan cepat sembuh dengan sedikit bekas luka daripada luka yang besar oleh karena trauma benda tumpul.

2.4 Makrofag

Makrofag sering disebut histiosit. Makrofag hampir sama banyaknya dengan fibroblas dalam jaringan ikat kendur, dan terutama banyak pada daerah yang kaya akan pembuluh darah. Pada umumnya makrofag merupakan sel berbentuk tidak beraturan dengan cabang-cabang yang pendek. Kadang-kadang mempunyai cabang langsing panjang. Bila dirangsang, makrofag dapat melakukan gerakan ameboid dan pada tahap ini mereka mempunyai bentuk sangat tidak teratur, dengan kaki-kaki palsu terjulur ke segala arah. Sel ini juga dapat bertumbuh besar membentuk sel epiteloid atau beberapa melebur membentuk sel datia (raksasa) multinukleus bila mendapat cukup rangsangan. Membran plasma melipat-lipat dan bertonjolan kecil-kecil. Keadaan permukaan yang demikian membantu perluasan, fagositosis, dan gerakan sel (Leeson, 1996; Junqueira, 1998).

Makrofag berukuran antara 10-30 μm dan umumnya memiliki inti lonjong atau berbentuk ginjal yang letaknya eksentris. Sel ini dapat bertahan berbulan-

bulan dalam jaringan. Makrofag umumnya memiliki sebuah kompleks golgi yang berkembang baik, sejumlah lisosom, dan sebuah retikulum endoplasma kasar yang jelas. Pada proses transformasi monosit ke makrofag, terdapat peningkatan sintesis protein dan ukuran sel. Juga terdapat peningkatan kompleks golgi selain jumlah lisosom, mikrotubul, dan mikrofilamen (Junqueira, 1998).



Gambar 2.4: Makrofag (Fawcett, 2002).

Makrofag terutama berasal dari sel prekursor dari sumsum tulang yang membelah menghasilkan monosit yang beredar dalam darah. Pada tahap kedua bermigrasi ke dalam jaringan ikat, tempat mereka menjadi matang dan disebut makrofag. Makrofag jaringan dapat berproliferasi secara lokal, menghasilkan sel sejenis lebih banyak lagi (Fawcett, 2002).

Fungsi utama makrofag adalah melahap partikel dan mencernakannya oleh lisosom dan mengeluarkan sederetan substansi yang berperan dalam fungsi pertahanan dan perbaikan. Karena dapat bergerak dan berdaya fagositosis, makrofag dapat bertindak sebagai pembersih, menelan sel darah yang keluar dari pembuluh darah, sel mati, bakteri, dan benda asing (Junqueira, 1998).

Makrofag juga berperan pada reaksi imunologis tubuh. Mereka menelan, memproses, dan menyimpan antigen dan menyampaikan informasi kepada sel-sel

berdekatan secara imunologis kompeten (limfosit dan plasma). Makrofag juga berpartisipasi dalam resistensi bermedia sel terhadap infeksi oleh bakteri, virus, protozoa, jamur, dan metazoa (misalnya, cacing parasitik); dalam resistensi bermedia-sel terhadap tumor; dan produksi empedu ekstra hepatic, metabolisme besi dan lemak, dan pemusnahan eritrosit tua (Junqueira, 1998).

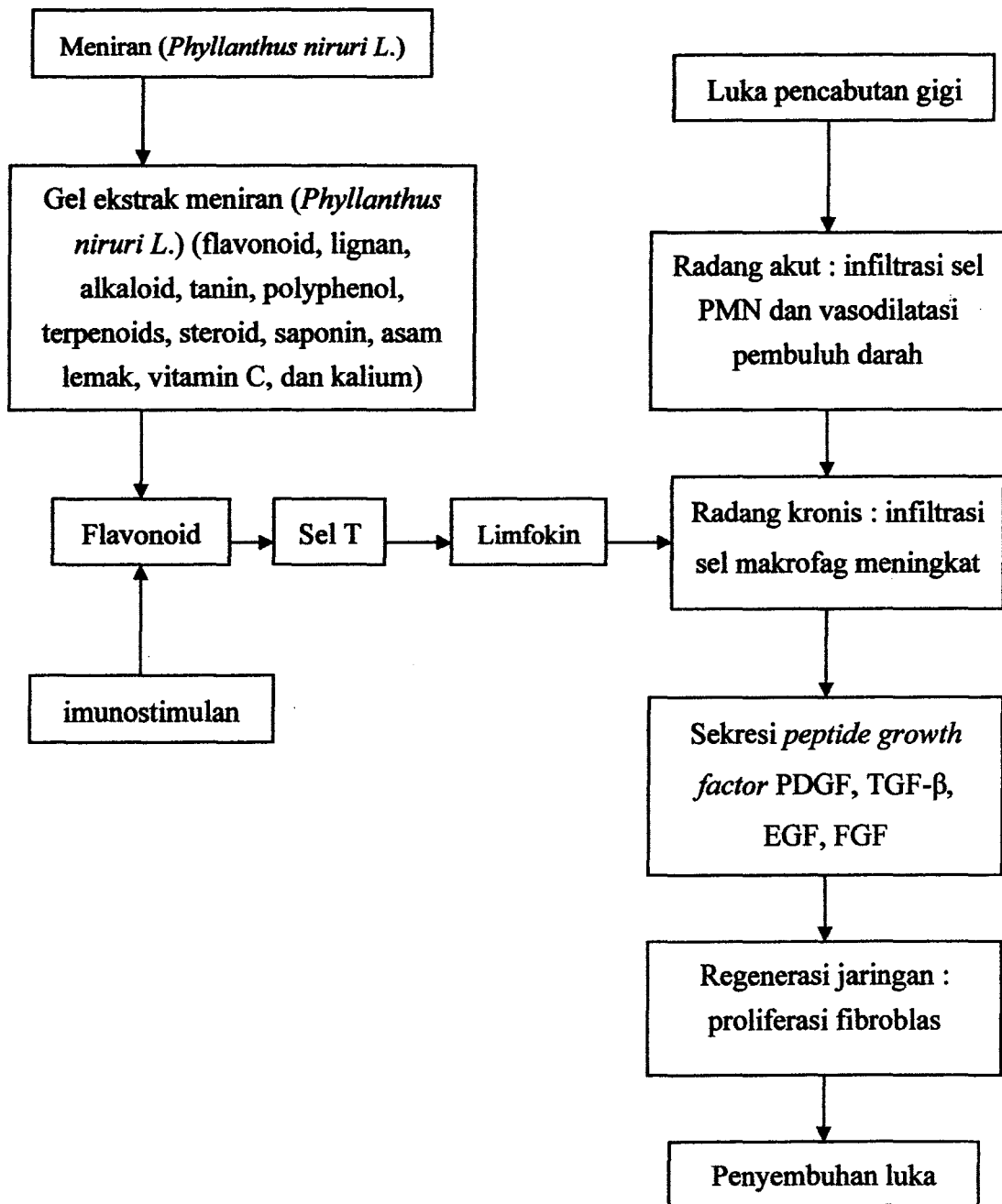
Makrofag tidak bekerja sendiri dalam menanggulangi infeksi. Mereka berinteraksi dengan limfosit yang juga berkumpul di tempat invasi bakteri. Aktivasi makrofag tergantung pada sebuah lipopolisakarida (LPS) yang merupakan unsur utama dari permukaan bakteri gram negatif, dan pada interferon gamma, sebuah sitokin yang diproduksi oleh limfosit-T terangsang antigen. Makrofag pada gilirannya, menangani antigen dan menyajikannya kepada limfosit dalam bentuk yang lebih imunogenik. Makrofag juga mensintesis dan melepaskan interleukin-1 (IL-1), faktor nekrosis tumor (TNF), dan faktor perangsang koloni granulosit-makrofag (GM-CSF), sitokin dengan efek luas pada sistem imun, enzim, dan prostaglandin E2. Dibawa darah, ia bekerja pada sumsum tulang untuk meningkatkan jumlah neutrofil yang beredar (Fawcett, 2002).

BAB 3
KERANGKA KONSEPTUAL
DAN HIPOTESIS PENELITIAN

BAB 3

KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konseptual



Keterangan kerangka konseptual

Luka bekas pencabutan gigi akan menyebabkan kerusakan jaringan yang akan memicu terjadinya proses radang. Fase radang dibagi menjadi dua yaitu radang akut dan radang kronis. Radang akut adalah respon yang terjadi setelah adanya jejas yang berlangsung singkat beberapa jam sampai beberapa hari. Respon akut ditandai dengan adanya infiltrasi sel PMN dan vasodilatasi pembuluh darah. Radang kronis berlangsung lebih lama, biasanya merupakan kelanjutan dari radang akut tetapi dapat juga terjadi tanpa diawali dengan radang akut.

Radang kronis ini ditandai dengan adanya infiltrasi sel makrofag, sel plasma, dan sel limfosit. Meniran bermanfaat sebagai penyembuh luka. Pemberian gel ekstrak *Phyllanthus niruri* secara topikal pada luka dapat memberikan efek peningkatan kontraksi dan epitelialisasi. Kandungan gel ekstrak *Phyllanthus niruri* yang berguna sebagai imunostimulan adalah flavonoid. Flavonoid berpotensi bekerja terhadap limfokin yang dihasilkan oleh sel T sehingga dapat meningkatkan aktivitas makrofag dalam mensekresikan *peptide growth factor* (FGF, PDGF, TGF- β , EGF) yang dapat merangsang efek *pro-healing* dengan menstimulasi regenerasi, aktivasi dan proliferasi fibroblas. Pada tepi luka terus

menerus terjadi proliferasi epitel dan mulai terlihat pembentukan jaringan tulang pada dasar soket dan akhirnya terjadilah penyembuhan luka.

3.3 Hipotesis penelitian

Pemberian gel ekstrak meniran (*Phyllanthus niruri L.*) dapat meningkatkan jumlah sel makrofag pada proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi *Cavia cobaya*.

BAB 4
MATERI DAN
METODE PENELITIAN

BAB 4**MATERI DAN METODE PENELITIAN****4.1 Jenis penelitian**

Penelitian ini merupakan jenis penelitian eksperimental laboratoris dengan rancangan *post test only control group design*.

4.2 Sampel penelitian

Pada penelitian ini, hewan coba yang digunakan adalah *Cavia cobaya* jantan sehat, umur 2-3 bulan, berat badan antara 250-300 gram. Besar sampel yang digunakan untuk penelitian ditentukan berdasarkan rumus (Lemeshow, 1990):

$$N = \frac{2\delta^2(Z_{1/2\alpha} + Z\beta)^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

Keterangan :

N	= Besar sampel
δ	= Standard deviasi
$Z_{1/2\alpha}$	= Harga standard normal pada $\alpha = 0,05$
$Z\beta$	= Power test
$\mu_1 - \mu_2$	= beda rata-rata masing-masing kelompok

Besar sampel yang didapatkan dari perhitungan di atas sebanyak 5 sampel.

4.3 Variabel penelitian

1. Variabel bebas : ekstrak meniran (*Phyllanthus niruri L*) dengan konsentrasi 22,5%, 45%, 90%
2. Variabel terikat : Jumlah makrofag
3. Variabel terkontrol :
 - a. *Cavia cobaya*
 - berat badan : 250-300 gram
 - jenis kelamin : jantan
 - umur : antara 2-3 bulan
 - keadaan rongga mulut sehat
 - b. Pembuatan ekstrak meniran (*Phyllanthus niruri L*)
 - c. Pemberian gel
 - menggunakan *syringe*
 - menutup luka dengan dijahit

4.4 Definisi operasional

a. Gel ekstrak meniran (*Phyllanthus niruri L*)

Gel ekstrak meniran adalah sediaan setengah padat yang diperoleh dari herba kering tanaman meniran yang diekstraksi dengan metanol kemudian diendapkan dan serbuk yang tersisa dicampur dengan bahan dasar gel *Carboxyl Methyl Cellulosa (CMC) - Na 3%* (Farmakope Indonesia, 1995).

b. Jumlah sel makrofag

Banyaknya sel makrofag dengan bentuk inti lonjong atau berbentuk ginjal yang letaknya eksentris, sitoplasmanya mengandung granula-granula yang berisi bahan yang difagosit yang terbaca pada pembesaran 400 kali dari daerah luka pencabutan (Junqueira, 1998).

4.5 Alat dan bahan**4.5.1 Alat**

1. kandang *Cavia cobaya*
2. tang ekstraksi dan elevator khusus
3. *needle holder*
4. *needle*
5. kotak kaca sebagai ruang pembiusan
6. gunting
7. syringe 2,5 cc steril
8. pinset
9. peralatan untuk membuat sediaan
10. mikroskop cahaya, skala
11. timbangan

4.5.2 Bahan

1. Aquadest steril
2. Ekstrak Meniran (*Phyllanthus niruri L.*) konsentrasi 22,5%, 45%, 90%
3. Povidone iodine



Gambar 4.1: Alat-alat dan bahan penelitian.

4. bahan dasar gel (CMC-Na 3%)
5. Eter 10%
6. Bahan untuk membuat sediaan
7. Bahan pewarna *Haematocyllin Eosin* (HE)

4.6 Tempat dan waktu penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga pada bulan Juni 2010 – Juli 2010. Pembuatan ekstrak herba meniran (*Phyllanthus niruri L.*) dilakukan di Laboratorium Fitokimia Fakultas Farmasi Universitas Surabaya. Pembuatan preparat dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD DR. Soetomo.

4.7 Prosedur penelitian

4.7.1 Pengelolaan binatang percobaan

1. Setiap *Cavia cobaya* diletakkan dalam kandang berukuran 50x70x50cm, kandang tersebut berisi 3-5 ekor dan ditempatkan di dalam ruangan yang cukup aliran udara dan cahaya.

2. Makanan diberikan secara *ad libitum* dengan menitikberatkan pada makanan yang banyak mengandung serat kasar, umbi-umbian, jagung serta hijau-hijauan yang lain pada setiap pagi dan sore
3. Minuman diberikan dalam botol 300 ml yang dilengkapi pipa kecil dan diisi air.
4. Binatang percobaan diadaptasikan selama 1 minggu untuk mendapatkan kesehatan umum yang baik serta penyesuaian terhadap lingkungan.
5. Penempatan kandang
 - a. Kandang ditempatkan pada tempat yang teduh tapi cukup mendapatkan sinar matahari di waktu pagi hari.
 - b. Tempat kandang agak jauh dari kebisingan sehingga binatang percobaan bisa lebih tenang.
 - c. Kandang diusahakan pada tempat yang kering agar tidak menjadi sarang penyakit.
 - d. Kandang dibebaskan dari pengaruh angin yang kencang secara langsung, hujan dan sengatan matahari yang terik (Kusumawati, 2004).
6. Dilakukan penimbangan hewan coba untuk memenuhi kriteria sampel.

4.7.2 Persiapan gel ekstrak meniran (*Phyllanthus niruri* L.)

4.7.2.1 Pembuatan ekstrak meniran (*Phyllanthus niruri* L.)

Herba meniran yang telah dikeringkan, dipotong-potong menjadi bagian yang lebih kecil kemudian digiling untuk menghasilkan suatu bubuk atau *powder* dengan menggunakan *mechanical grinder*. Material bubuk tersebut kemudian diekstraksi dengan pelarut metanol dengan teknik ekstraksi kontinyu

4.7.3 Kelompok penelitian

Dibagi menjadi lima kelompok yang terdiri dari :

1. Kelompok A: Kelompok kontrol negatif, *Cavia cobaya* yang dilakukan pencabutan gigi dan diberi bahan dasar gel CMC-Na 3%.
2. Kelompok B: Kelompok kontrol positif, *Cavia cobaya* yang dilakukan pencabutan gigi dan diberi povidone iodine.
3. Kelompok C: *Cavia cobaya* yang dilakukan pencabutan gigi dan diberi gel ekstrak meniran (*Phyllanthus niruri L.*) dengan konsentrasi 22,5%.
4. Kelompok D: *Cavia cobaya* yang dilakukan pencabutan gigi dan diberi gel ekstrak meniran (*Phyllanthus niruri L.*) dengan konsentrasi 45%.
5. Kelompok E: *Cavia cobaya* yang dilakukan pencabutan gigi dan diberi gel ekstrak meniran (*Phyllanthus niruri L.*) dengan konsentrasi 90%.

4.7.4 Pelaksanaan eksperimen

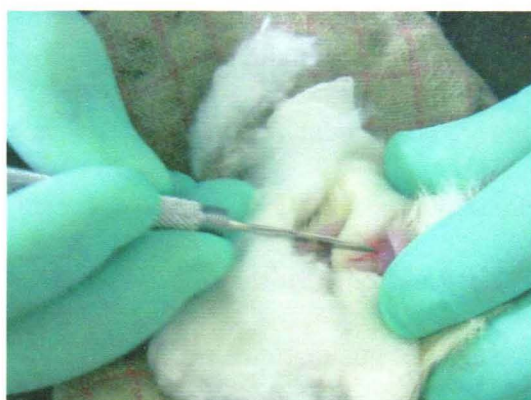
4.7.4.1 Pencabutan gigi binatang percobaan

1. *Cavia cobaya* yang telah memenuhi persyaratan dibius umum dengan menggunakan eter 10% dalam suatu ruangan kotak secara khusus. Cara melakukannya dengan memasukkan *Cavia cobaya* dalam tabung kaca yang di dasarnya terdapat kapas yang telah diberi larutan eter 10% kemudian ditutup rapat dan ditunggu sampai *Cavia cobaya* tertidur (Waynforth and Flecknell, 1992).



Gambar 4.3: Pembiusan *Cavia cobaya* dengan eter 10%.

2. Gigi insisivus kanan bawah dibersihkan dari sisa makanan dengan semprotan air kemudian dikeringkan.
3. Dilakukan pencabutan pada gigi insisivus kanan bawah dengan menggunakan tang ekstraksi dan elevator (alat-alat pencabutan yang akan digunakan disterilkan sebelumnya) dengan gerakan searah dan dilakukan dengan hati-hati sehingga akar gigi tidak fraktur dan gigi tercabut dengan sempurna, kemudian soket diirigasi dengan larutan aquades steril (Saptoyono, 1996).



Gambar 4.4: Pencabutan gigi *Cavia cobaya* dan irigasi soket dengan larutan aquades steril setelah pencabutan.

4. Pencabutan dilakukan oleh peneliti dengan kriteria arah tarikan dan kekuatannya sama.

4.8 Teknik penghitungan

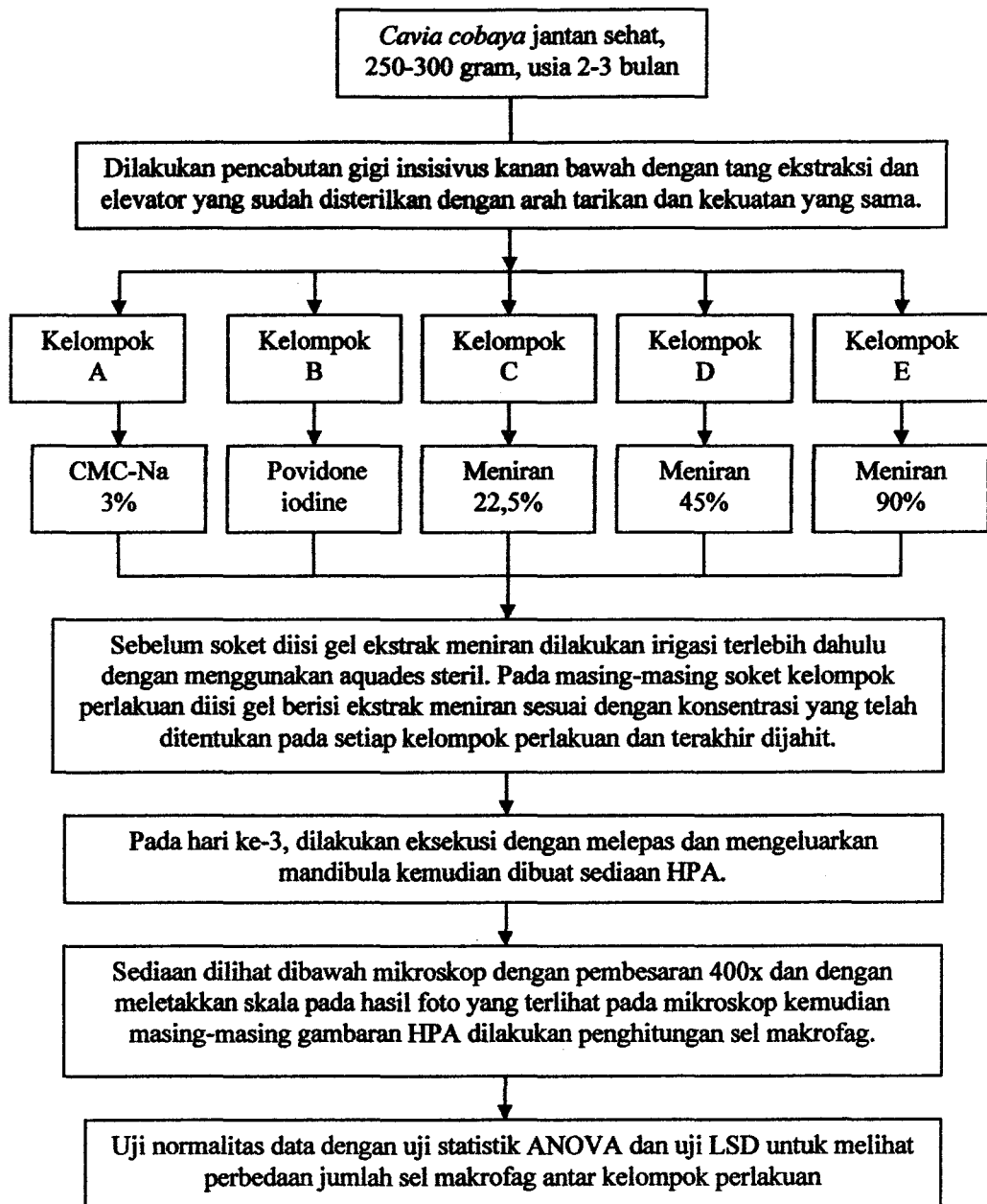
1. Menggunakan mikroskop cahaya dengan pembesaran 400 kali.
2. Dibuat foto pada daerah apikal soket bekas pencabutan gigi dan dari foto tersebut dilakukan penghitungan jumlah sel makrofag. Kemudian pada foto diberi skala.
 - a. Sel yang dihitung adalah yang terdapat pada kotak terluar dan dilakukan pada tiga lokasi.
 - b. Sebelum dilakukan pemindahan lokasi, sel terakhir pada lokasi sebelumnya diamati agar sel tersebut tidak terhitung kembali.
 - c. Hasil perhitungan dari ketiga lokasi tersebut dijumlah dan diperoleh nilai rata-rata yang merupakan hasil perhitungan untuk satu subyek penelitian.

4.9 Analisis data

Data hasil perhitungan jumlah sel makrofag yang sudah dikumpulkan dilakukan uji ANOVA satu arah untuk melihat adanya pengaruh pemberian gel ekstrak Meniran terhadap jumlah sel makrofag dan dilanjutkan dengan uji LSD untuk melihat adanya perbedaan jumlah sel makrofag antara setiap kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Data dikatakan :

- Tidak bermakna, bila $p > 0,05$
- Bermakna, bila $p < 0,05$

4.10 Alur penelitian



BAB 5
HASIL PENELITIAN

BAB 5

HASIL PENELITIAN

5.1 Data penelitian

Penelitian sudah dilakukan pada 35 ekor *Cavia cobaya* yang dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok kontrol positif, kelompok kontrol negatif, dan kelompok perlakuan yang diberi gel ekstrak meniran dengan konsentrasi 22,5%, 45%, dan 90% pada soket bekas pencabutan gigi. Preparat HPA soket bekas pencabutan gigi diambil pada hari ketiga. Berdasarkan perhitungan sel makrofag pada foto preparat HPA didapatkan hasil sebagai berikut:

Tabel 5.1: Data hasil penghitungan jumlah sel makrofag pada foto preparat HPA.

Sampel	Kelompok				
	Kontrol negatif	Kontrol positif	Meniran 22,5%	Meniran 45%	Meniran 90%
1	2	6	3	12	12
2	2	5	6	9	14
3	4	6	8	11	13
4	2	7	6	13	10
5	3	8	6	6	13
6	2	7	5	9	13
7	3	4	2	10	10

5.2 Analisis dan hasil penelitian

Dari data penelitian di atas maka didapatkan distribusi rata-rata dan standar deviasi sebagai berikut:

Tabel 5.2: Distribusi rata-rata dan standar deviasi jumlah sel makrofag.

Kelompok	Jumlah sampel	Rata-rata	Standar Deviasi
Kontrol negatif (CMC-Na 3%)	7	2.57	0.787
Kontrol positif (povidone)	7	6.14	1.345
gel ekstrak meniran 22.5%	7	5.14	2.035
gel ekstrak meniran 45%	7	10	2.309
gel ekstrak meniran 90%	7	12.14	1.574
Total	35	7.2	3.833

Dari tabel 5.2 terlihat rata-rata jumlah sel makrofag pada kelompok kontrol negatif sebesar 2.57 ± 0.787 , kelompok kontrol positif sebesar 6.14 ± 1.345 , kelompok perlakuan dengan gel ekstrak meniran 22.5% sebesar 5.14 ± 2.035 , kelompok perlakuan dengan gel ekstrak meniran 45% sebesar 10 ± 2.309 , dan kelompok perlakuan dengan gel ekstrak meniran 90% sebesar 12.14 ± 1.574 . Dari hasil tersebut diketahui bahwa jumlah sel makrofag pada kelompok perlakuan dengan aplikasi gel ekstrak meniran lebih banyak daripada jumlah sel makrofag pada kelompok kontrol. Jumlah sel makrofag meningkat seiring dengan meningkatnya konsentrasi gel ekstrak meniran.

Tabel 5.3: Uji Kolmogorov Smirnov untuk menguji normalitas data.

Data	Sig.	Keterangan
Kontrol negatif (CMC-Na 3%)	0.402	Normal
Kontrol positif (povidone)	0.986	Normal
Gel ekstrak meniran 22.5%	0.836	Normal
Gel ekstrak meniran 45%	0.963	Normal
Gel ekstrak meniran 90%	0.650	Normal

Sebelum dilakukan uji analisis antar kelompok penelitian, dilakukan uji normalitas pada masing-masing kelompok dengan menggunakan uji Kolmogorov Smirnov. Hasil dari uji ini menunjukkan bahwa data pada semua kelompok

perlakuan memiliki distribusi normal, yang ditunjukkan dengan nilai signifikansi yang lebih besar dari 0,05 (Sig > 0,05).

Tabel 5.4: Hasil uji *one-way* ANOVA jumlah sel makrofag.

	Jumlah kuadrat	Derajat bebas	Rerata kuadrat	F hitung	Sig.
Antar kelompok	413.314	4	103.329	35.925	0.000
Dalam kelompok	86.286	30	2.876		
Total	499.6	34			

Pada analisis data dengan menggunakan *one-way* ANOVA didapatkan signifikansi 0.00 ($p < 0.05$) yang berarti terdapat perbedaan bermakna untuk masing-masing kelompok kontrol maupun perlakuan dengan aplikasi gel ekstrak meniran.

Tabel 5.5: Hasil uji LSD jumlah sel makrofag.

	kontrol positif	kontrol negatif	meniran 22.5%	meniran 45%	meniran 90%
kontrol positif		3.57*	1.00	-3.86*	-6.00*
kontrol negatif	-3.57*		-2.57*	-7.43*	-9.57*
meniran 22.5%	-1.00	2.57*		-4.86*	-7.00*
meniran 45%	3.86*	7.43*	4.86*		-2.14*
meniran 90%	6.00*	9.57*	7.00*	2.14*	

Keterangan:

*. ada perbedaan bermakna

Pada tabel 5.5 menunjukkan adanya perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan yang mendapat aplikasi povidon iodine dengan kelompok perlakuan yang mendapat aplikasi CMC-Na 3%, gel ekstrak meniran 45% dan 90% ($p < 0.05$). Terdapat perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan yang

diberi bahan dasar gel CMC-Na 3% dengan kelompok yang diberi povidone iodine dan kelompok perlakuan yang mendapat aplikasi gel ekstrak meniran 22,5%, 45% dan 90% ($p < 0.05$). Ada perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan yang diberi gel ekstrak meniran 22,5% dengan kelompok perlakuan yang diberi CMC-Na 3%, gel ekstrak 45% dan 90% ($p < 0.05$). Tidak ada perbedaan bermakna antar kelompok perlakuan yang diberi gel ekstrak meniran 22,5% dengan kelompok yang diberi povidone iodine ($p > 0.05$).

BAB 6
PEMBAHASAN

BAB 6**PEMBAHASAN**

Penelitian ini dilakukan dengan membuat luka pencabutan pada gigi insisivus kanan bawah pada 35 ekor *Cavia cobaya*. Hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Cavia cobaya* karena penanganannya mudah dan mempunyai reaksi penyembuhan luka yang pada prinsipnya sama dengan penyembuhan luka pada manusia, hanya saja pada hewan waktu penyembuhannya lebih cepat daripada manusia (Saptoyono, 2006). Pemilihan gigi insisivus kanan bawah didasarkan pada struktur dan bentuk anatomi gigi *Cavia cobaya* yang memungkinkan untuk dilakukan pencabutan.

Konsentrasi gel ekstrak meniran yang digunakan pada penelitian ini adalah 22,5%, 45%, dan 90% dengan tujuan untuk mengetahui dosis optimal yang dapat meningkatkan jumlah sel makrofag. Konsentrasi 90% adalah konsentrasi tertinggi sediaan gel ekstrak meniran, kemudian dikembangkan menjadi separuh konsentrasi dari konsentrasi tertinggi tersebut menjadi 45% dan 22,5%.

Dari foto preparat HPA menunjukkan bahwa jumlah makrofag pada kelompok perlakuan baik pada konsentrasi 22,5%, 45%, dan 90% lebih banyak dari jumlah makrofag pada kelompok kontrol baik pada kontrol positif maupun negatif. Jumlah makrofag meningkat seiring dengan meningkatnya konsentrasi gel ekstrak meniran. Pada foto preparat HPA tersebut masih ditemukan adanya sel PMN yang terpecah-pecah. Hal ini menunjukkan bahwa pada hari ketiga tersebut proses penyembuhan luka masih dalam tahap peralihan dari radang akut menuju

ke radang kronis, neutrofil belum seluruhnya diganti oleh makrofag. Jika eksekusi dilakukan pada hari keempat kemungkinan jumlah makrofag yang terlihat akan lebih banyak dan tidak ditemukan lagi sel PMN.

Dari hasil analisis data terdapat perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan yang diberi bahan dasar gel CMC-Na 3% dengan kelompok yang diberi povidone iodine dan kelompok perlakuan yang mendapat aplikasi gel ekstrak meniran 22,5%, 45% dan 90% ($p < 0.05$). Aplikasi CMC-Na 3% tidak dapat meningkatkan jumlah makrofag karena CMC-Na 3% hanyalah bahan dasar gel dan tidak mempunyai sifat imunostimulan sehingga tidak dapat mempengaruhi proses penyembuhan luka.

Terlihat juga adanya perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan yang mendapat aplikasi povidon iodine dengan kelompok perlakuan yang mendapat aplikasi CMC-Na 3%, gel ekstrak meniran 45% dan 90% ($p < 0.05$). Povidone iodine sebagai kontrol positif kurang efektif dalam meningkatkan jumlah makrofag karena tidak bersifat imunostimulan dan hanya dipakai sebagai antiseptik. Povidon iodine sering digunakan di bidang kedokteran gigi yaitu sebagai antiseptik sebelum melakukan injeksi dan juga dapat dipakai untuk mengurangi bakteremia setelah pencabutan gigi atau setelah perawatan bedah (Priyantojo, 1996). Berdasarkan tabel 5.4 tidak terdapat perbedaan bermakna antar kelompok perlakuan yang diberi gel ekstrak meniran 22,5% dengan kelompok yang diberi povidon iodine ($p > 0.05$). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian povidone iodine dan gel ekstrak meniran 22,5% mempunyai efektivitas yang sama dalam meningkatkan jumlah makrofag.

Pada perbandingan antara kelompok perlakuan yang menggunakan gel ekstrak meniran 22,5%, 45%, dan 90% didapatkan hasil analisis data yang menunjukkan adanya perbedaan bermakna pada jumlah makrofag. Pada konsentrasi 45% menunjukkan efek yang tidak jauh berbeda dengan konsentrasi 90%. Ditinjau dari segi efisiensi, gel ekstrak meniran 45% lebih efisien daripada gel ekstrak dengan konsentrasi 90% karena pembuatan gel ekstrak meniran 45% membutuhkan jumlah ekstrak meniran yang lebih sedikit daripada gel ekstrak meniran 90%. Oleh sebab itu gel ekstrak meniran dengan konsentrasi 45% lebih dipilih sebagai konsentrasi optimal dibandingkan dengan gel ekstrak meniran dengan konsentrasi 90%.

Pada proses penyembuhan luka, makrofag mempunyai peranan yang penting. Saat proses radang kronik, monosit memasuki jaringan dan berdiferensiasi menjadi sel makrofag yang akan memfagositosis jaringan rusak termasuk PMN yang telah mati. Fungsi makrofag disamping fagositosis adalah: mensintesis kolagen, membentuk jaringan granulasi bersama-sama dengan fibroblas, memproduksi *growth factor* yang berperan pada re-epitelisasi, dan membentuk pembuluh kapiler baru atau angiogenesis (Kumar et al, 2005).

Makrofag berperan pada reaksi imunologis tubuh. Mereka menelan, memproses, dan menyimpan antigen dan menyampaikan informasi kepada sel-sel berdekatan secara imunologis kompeten (limfosit dan plasma). Makrofag mempunyai reseptor yang mengikat antibodi dan makrofag tersebut sanggup mencari dan menghancurkan antigen yang khas terhadap antibodi itu. Selama proses infeksi limfosit-T yang terangsang menghasilkan sejumlah limfokin yang menarik makrofag ke tempat yang membutuhkannya dan terus mengaktifkannya

(Leeson, 1996). Makrofag yang membentuk granuloma bersifat statis. Fungsi makrofag yang mati selalu segera diganti oleh makrofag yang baru. Bila terjadi peradangan, jumlah monosit darah dan makrofag akan meningkat drastis. Pada jaringan granuloma, *turnover* makrofag juga mengalami peningkatan. Selama peradangan makrofag bebas yang ada pada jaringan menjadi aktif (Istiati, 1992).

Dari hasil pengamatan yang menunjukkan adanya peningkatan jumlah makrofag dari konsentrasi gel ekstrak meniran 22,5%, 45%, dan 90% disebabkan karena dengan semakin bertambahnya konsentrasi meniran berarti kandungan bahan aktif yang terdapat di dalamnya ikut meningkat. Telah diketahui bahwa meniran dapat meningkatkan jumlah makrofag dan dapat mempercepat penyembuhan luka karena bahan aktifnya yaitu flavonoid yang bekerja sebagai imunostimulan.

Pemberian ekstrak *Phyllanthus niruri L.* dapat mempengaruhi fungsi dan aktivitas komponen sistem imun, meningkatkan aktivitas fagositosis dari sel-sel makrofag, dan meningkatkan aktivitas kemotaksis sel-sel neutrofil. Flavonoid berpotensi bekerja terhadap limfokin yang dihasilkan oleh sel T sehingga akan merangsang sel-sel fagosit untuk melakukan respon fagositosis (Ma'at, 1997).

Ekstrak *Phyllanthus niruri* dapat meningkatkan aktivitas makrofag dalam mensekresikan *peptide growth factor* yang dapat merangsang efek *pro-healing* dengan menstimulasi regenerasi, aktivasi dan proliferasi fibroblas serta angiogenesis. Selain dapat memberikan efek peningkatan kontraksi dan epitelialisasi pada luka, ekstrak ini juga dapat merangsang proses-proses regenerasi jaringan (Okoli *et al*, 2009).

BAB 7
SIMPULAN DAN SARAN

BAB 7

SIMPULAN DAN SARAN

7.1 Simpulan

Pemberian gel ekstrak meniran (*Phyllanthus niruri L.*) dengan konsentrasi optimal 45% dapat meningkatkan jumlah makrofag pada proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi *Cavia cobaya*.

7.2 Saran

1. Konsentrasi gel ekstrak meniran 45% dianggap sebagai konsentrasi optimal dalam meningkatkan jumlah makrofag sehingga dapat digunakan sebagai pengobatan.
2. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk melihat peningkatan jumlah makrofag pada hari keempat pada proses penyembuhan luka dengan pemberian gel ekstrak meniran.

DAFTAR PUSTAKA

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim. 2006. *Pengetahuan produk Stimuno*. <http://www.stimuno.com/index.php?mod=product>. Accessed on 17th March 2009.
- Anonim. 2009. *Meniran (Phyllanthus niruri L.)*. http://toiusd.multiply.com/journal/item/88/phyllanthus_niruri. Accessed on 17th March 2009.
- Anonim. 2009. *Meniran solusi baru anti DBD*. Natural healing. <http://cybermed.cbn.net.id/cbprtl/cybermed/detail.aspx?x=Natural+Healing&y=cybermed|13|0|3|186>. Accessed on 19th March 2009.
- Astri Balistika., Lenny Sutedja., Herlina Agustina. 2002. *Isolasi Senyawa aktif Antibakteri dari Meniran (Phyllanthus niruri L.)*. Prosiding Seminar Tantangan Penelitian Kimia. Jakarta: LIPI.
- Baxter C. 1995. *The normal healing process*. In: New Directions in Wound Healing Wound Care Manual. February 1990. Princeton, NJ: ER Squbb & Sons Inc.
- Beanes SR, Dang Catherine, Chia Soo and Kang Ting. 2003. *The Phases of Cutaneous Wound Healing*. Expert Reviews in Molecular Medicine. Vol 5.
- Bloom and Fawcett. 2002. *Buku Ajar Histologi*. Edisi 12. Alih bahasa: Jan Tambayong. Jakarta: EGC. h. 134-138.
- Dalimartha S. 2000. *Atlas Tumbuhan Indonesia*. Jakarta: Trubus Agriwidya.
- Diegelmann and Evans RF, Evans MC. 2004. *Wound Healing: an overview of acute, fibrotic, and delayed healing*. *Frontiers in Bioscience* 9:283-9.
- Enoch S, Prince P. 2004. *Cellular, Molecular and Biochemical Difference in the Pathophysiology of Healing Between Acute Wounds, Chronic Wounds, and Wounds in the Aged*. www.worldwidewounds.com.
- Farida, Ratna. *Reaksi Radang*. *Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Indonesia*. Edisi khusus. 10 Oktober 2003: 468-472.
- Farmakope Indonesia. Edisi ke-4. 1995. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Hlm. 7, 16.
- Fennema OR, Karen M, and Lund DB. 1996. *Principle of Food Science*. The AVI Publishing, Connecticut.

- Giunta JL. 1989. *Oral Pathology*. 3rd ed. Philadelphia: BC Decker Inc. p:30.
- Gunawan I.W.G., Gede Bawa I.G.A., Sutrisnayanti N.L. 2008. *Isolasi dan Identifikasi Senyawa Terpenoid yang Aktif Antibakteri pada Herba Meniran (Phyllanthus niruri L.)*. Jurnal Kimia. Vol 1 (2). h:31-39.
- Hembing Wijayakusuma. 2000. *Potensi Tumbuhan Obat Asli Indonesia Sebagai Produk Kesehatan*. Risalah Pertemuan Ilmiah Penelitian dan Pengembangan Teknologi Isotop dan Radiasi,2000.
- Istiati. 1992. *Pola Immunopatologik pada Gingivitis Kronik*. Disertasi. Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga.
- Junqueira JL, Carneiro J, Kelley R. 1998. *Histologi Dasar*. Edisi 8. Alih bahasa: JanTambayong. Jakarta: EGC. Hal: 106-109.
- Kane DP, Krasner D. 1997. *Chronic Wound Care*. 2nd edition. Health Management Publications Inc. p: 1-4.
- Kumar V, Abul K. Abbas, Nelson Fausto. 2005. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. pp: 107-114.
- Kurniati SC. 2002. *Pengobatan oral infeksi virus varicella-zoster dengan kombinasi ekstrak phyllanti herba dan terapi standar dibandingkan dengan terapi standar tunggal*. DEXA Media 2002;4:109-17
- Kusmardi., Shirly Kumala., Dwita Wulandari. 2006. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Johar (Cassia siamea Lamk.) terhadap Peningkatan Aktivitas dan Kapasitas Fagositosis Sel Makrofag*. Makara Kesehatan 10 (2). h 89-93.
- Kusumawati D. 2004. *Bersahabat dengan Hewan Coba*. Yogyakarta: Gadjah Mada Press.
- Lameshow S, Hosmer DW, Klar J. 1990. *Adequacy of Sample Size in Health Studies*. England: Courier International Ltd.
- Lawler W, Ahmed A, Hume WJ. 1992. *Buku Pintar Patologi Untuk Kedokteran Gigi*. Alih bahasa: Agus Djaya. Jakarta: EGC. h. 15-17.
- Leeson, C Roland. 1996. *Buku Ajar Histologi*. Alih bahasa: Jan Tambayong dkk. Jakarta: EGC. h. 117-118.
- Ma'at Suprpto. 1997. *Phyllanthus niruri L sebagai imunostimulator pada mencit*. Disertasi Program Pascasarjana Univ. Airlangga 1997.

- Menaldi SL, Legiawati L, Sianturi GN, Barira S. *Bagian Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta. Penggunaan ekstrak Phyllanthus niruri L sebagai terapi adjuvan pada pengobatan kusta multibasilar.*
- Mercy. *Wound Healing.* <http://mercywords.blogspot.com/2008/09/penyembuhan-luka.html>. Accessed on September 5th 2008.
- Narayana et al., 2001. *Bioflavonoids classification, pharmacological, biochemical effects and therapeutic potential.* Indian J of Pharm 33:2-16.
- Okoli C.O., et al. 2009. *Studies on Wound Healing and Antiulcer Activities of Extract Aerial Parts of Phyllanthus niruri L.* Am J of Pharm and Toxyco 4 (4). pp:118-126.
- Peterson et al. 2003. *Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery.* 3rd ed. St. Louis: Mosby Year Book Inc. pp: 57-68.
- Prijantojo. 1996. *Antiseptik sebagai Obat Kumur – Peranannya terhadap Pembentukan Plak Gigi dan Radang Gusi.* Cermin Dunia Kedokteran. No. 113. p: 29.
- Robbins SL, Cotran RS, Kumar V. 1995. *Pocket Companion to Pathologic Basis of Disease.* 5th ed. Philadelphia: WB Saunders. pp: 46-47.
- Rosenberg LZ. 2006. *Wound Healing, Growth Factor.* www.woundhealing.com
- Saptoyono B. 1996. *Pengaruh Aplikasi Lokal Getah Pisang pada Penyembuhan Luka Pasca Pencabutan Gigi Cavia cobaya.* Majalah Kedokteran Gigi. Vol. 29. hlm. 17-20.
- Scatteman G. 2001. *Angiogenesis and Wound Healing.* www.MedicalCellBiologyFall2001.com. Accessed on 23 Agustus 2007.
- Sudiono J., Kurniadhi B. 2003. *Ilmu Patologi.* Jakarta: EGC. h 112-116.
- Sukotjo, Cortino, Audrey Lin, Kevin Song, Takahiro Ogawa, Ben Wu, Ichiro Nishimura. 2003. *Oral Fibroblast Expression of Wound-Inducibile transcript 3.0 Accelerates the Collagen Gel Contraction in Vitro.* The American Society for Biochemistry and Molecular Biology, Inc.
- Szabo Z et al. 1998. eds: *Surgical Technology-Internasional III.* Universal Medical Press Inc.
- Tawi, Mirzal. 2008. *Proses Penyembuhan Luka.* <http://syehaceh.wordpress.com/2008/05/13/proses-penyembuhan-luka/>. Accessed on May 13th 2008.

- Topazian RG, Goldberg MH, Hupp JR. 2002. *Oral and Maxillofacial Infections*. 4th edition. Philadelphia: WB Saunders. pp. 25, 65.
- Tranggano, S. Haryadi, Suparno, A. Murdiati, S. Sudarmaji, K. Rahayu, S. Naruki dan M. Astuti. 1991. *Bahan Tambahan Makanan (Food Additive)*. PAU Pangan dan Gizi UGM, Yogyakarta.
- Underwood J.C.E. 1999. *Patologi Umum dan Sistemik (General and Systemik Pathology)*. Alih bahasa; Sarjadi. Edisi ke 2. Jakarta: EGC.
- Warouw WF. 2001. *Penggunaan klinik ekstrak Phyllanthus herbal sebagai adjuvant terapi pada beberapa penyakit*.
- Waynforth HB and Flecknell PA. 1992. *Experimental and Surgical Technique in the Rat*. 2nd ed. San Diego: Academic Press Inc. pp: 100-340.

LAMPIRAN



**KOMISI KELAIKAN ETIK PENELITIAN KESEHATAN (KKEPK)
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI UNIVERSITAS AIRLANGGA**

**KETERANGAN KELAIKAN ETIK
("ETHICAL CLEARANCE")**

Nomor : 55/KKEPK.FKG/VII/2010

Komisi Kelaikan Etik Penelitian Kesehatan (KKEPK) Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga, telah mengkaji secara seksama rancangan penelitian yang diusulkan, maka dengan ini menyatakan bahwa penelitian berjudul :

**" PENINGKATAN JUMLAH MAKROFAG PADA PROSES PENYEMBUHAN LUKA
PASCA PENCABUTAN GIGI Cavia cobaya AKIBAT PEMBERIAN
GEL EKSTRAK MENIRAN (Phyllanthus niruri L) "**

Peneliti Utama : **Anneke Paramita A**
Unit / Lembaga/ Tempat Penelitian : - Lab.Biokimia FK Unair Surabaya

DINYATAKAN LAIK ETIK

Surabaya, 8 Juli 2010



Prof. Dr. ISTIATI, drg, SU



LEMBAGA ILMU PENGETAHUAN INDONESIA
(Indonesia Institute of Sciences)
UPT BALAI KONSERVASI TUMBUHAN KEBUN RAYA PURWODADI
(Purwodadi Botanic Garden)
Jl. Raya Surabaya - Malang Km. 65 Purwodadi - Pasuruan 67163
Telepon : 0341 - 426046, 424076, 0343 - 615033
Fax : 0341 - 426046, 0343 - 615033
e-mail : krpurwodadi@mail.lipi.go.id, - Website : www.krpurwodadi.lipi.go.id

SURAT KETERANGAN IDENTIFIKASI

No. 781 /IPH.3.04/HM/VI/2010

Kepala UPT Balai Konservasi Tumbuhan Kebun Raya Purwodadi dengan ini menerangkan bahwa material tanaman yang dibawa oleh :

Anneke Paramita A., NIM : 020710031

Mahasiswa Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga, datang di UPT Balai Konservasi Tumbuhan Kebun Raya Purwodadi pada tanggal 17 Juni 2010, berdasarkan buku Flora of Java, karangan C. A. Backer and R. C. Bakhuizen Van Den Brink, Vol I, tahun 1963, halaman 466-469, nama ilmiahnya adalah:

Marga : *Phyllanthus*
Jenis : *Phyllanthus niruri* L.

Adapun menurut buku The Standard Cyclopedia of Horticulture, karangan L.H. Bailey, jilid I tahun 1953, halaman 3, klasifikasinya adalah sebagai berikut:

Divisio : *Spermatophyta*
Sub Divisio : *Angiospermae*
Kelas : *Dicotyledoneae*
Ordo / Bangsa : *Geraniales*
Family / Suku : *Euphorbiaceae*

Demikian surat keterangan ini dibuat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Purwodadi, 21 Juni 2010

An. Kepala

UPT Balai Konservasi Tumbuhan
Kebun Raya Purwodadi
Koordinator Unit Jasa dan Informasi,



WARDA YA
NIP. 195502271981031003

Pembuatan sediaan HPA

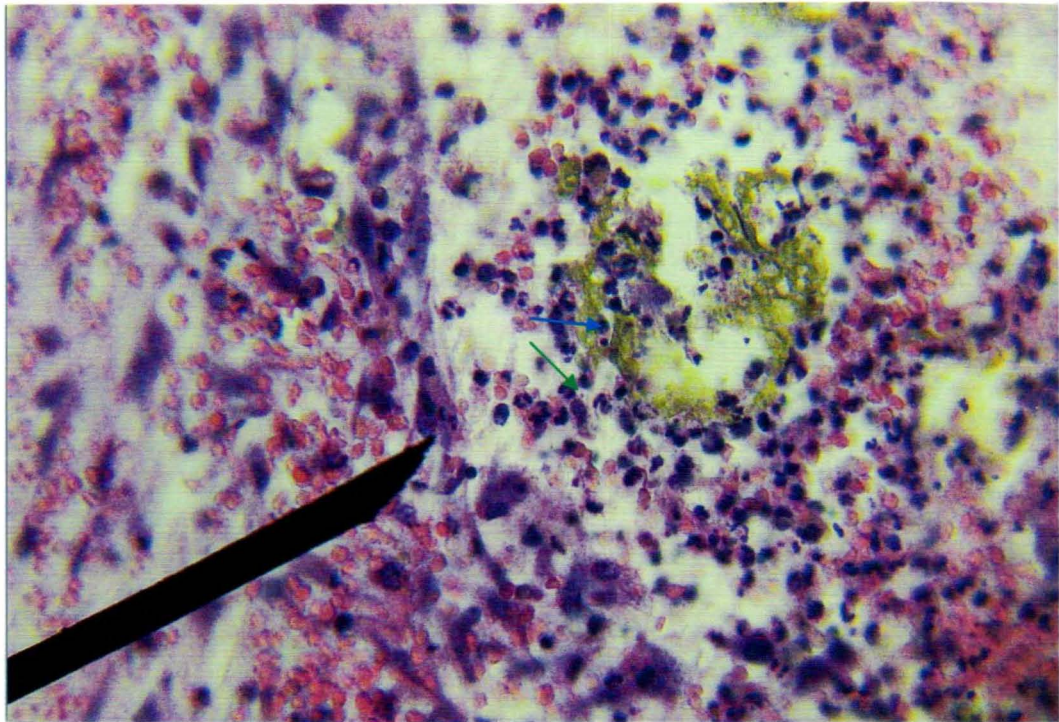
Pembuatan sediaan dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Dr.

Soetomo dengan cara sebagai berikut (Bajpai RN, 1989):

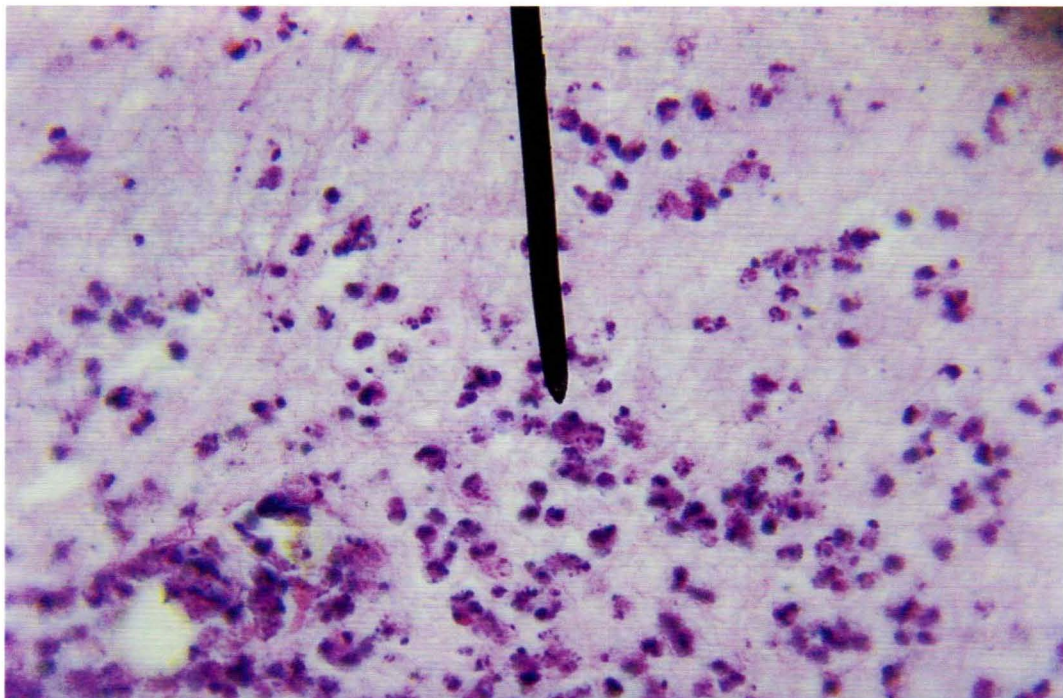
- 1. Potongan mandibula difiksasi dengan cara dimasukkan dalam formalin buffer 10% selama 16-24 jam.**
- 2. Sediaan terdiri dari bahan keras oleh karenanya dilakukan dekalsifikasi terlebih dahulu dengan asam nitrat. Setelah jaringan tulang mandibula lunak dilakukan pemrosesan selanjutnya.**
- 3. Mandibula di sekitar gigi insisivus kanan bawah dipotong kecil kurang lebih berbentuk persegi panjang.**
- 4. Kemudian kembali dimasukkan ke dalam formalin buffer selama 24 jam.**
- 5. Sesudah fiksasi dan dekalsifikasi jaringan dibilas dengan air selama 1-2 jam agar bahan fiksasi hilang.**
- 6. Bahan biopsi diiris menjadi potongan bahan yang berukuran (1x1x0,5)cm kemudian dilakukan dehidrasi menggunakan alkohol dengan konsentrasi bertingkat dengan urutan:**
 - Alkohol 70% selama 15 menit**
 - Alkohol 80% selama 15 menit**
 - Alkohol 90% selama 15 menit**
 - Alkohol 95% selama 15 menit**
 - Alkohol 99% selama 15 menit**
 - Alkohol absolute selama 15 menit**
- 7. *Clearing* (penjernihan) dilakukan dengan memasukkan bahan yang telah didehidrasi tersebut ke dalam larutan xylol selama 2x30 menit.**

8. ***Embedding*** (pemendaman) dilakukan dengan parafin cair pada suhu 60°C selama 2x30 menit.
9. Pembuatan “blok parafin” kemudian sediaan dipotong dengan mikrotom rotari dengan ketebalan sekitar 4 mikron.
 - Deparafinisasi dilakukan dengan melarutkan dalam xylol selama 2x3 menit.
 - Sisa xylol dicuci dengan alkohol absolute, 99%, 95%, 90%, 80%, 70% masing-masing selama 2x1 menit.
 - Sisa alkohol dicuci dengan air.
 - Pengecatan dengan hematoksilin selama 30 detik.
 - Kemudian dibilas dengan air.
 - Pengecatan dengan eosin selama 1-2 menit.
 - Cuci dengan alkohol 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, absolute selama 2x1 menit.
 - Xylol 2x2 menit.
 - Ditutup dengan gelas penutup yang sebelumnya ditetesi dengan balsam kanada.

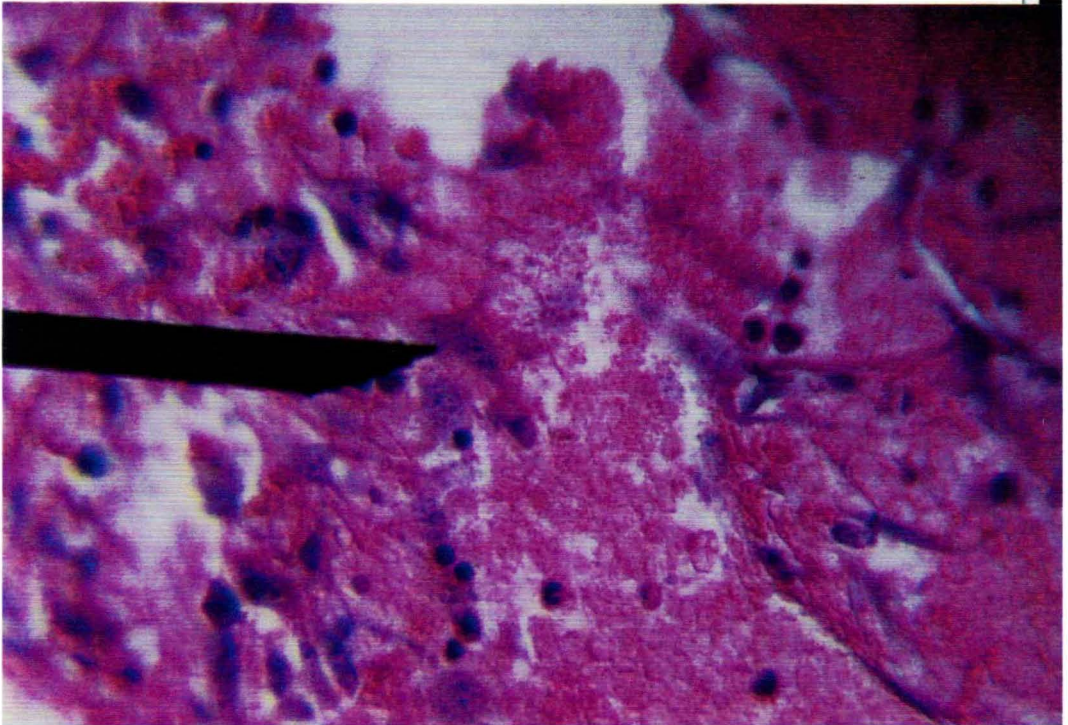
Dilakukan pengamatan menggunakan mikroskop dengan pembesaran 400 kali. Kemudian dibuat foto pada daerah $\frac{1}{4}$ apikal soket bekas pencabutan gigi dan dari foto tersebut dilakukan penghitungan jumlah sel makrofag serta membandingkan antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.



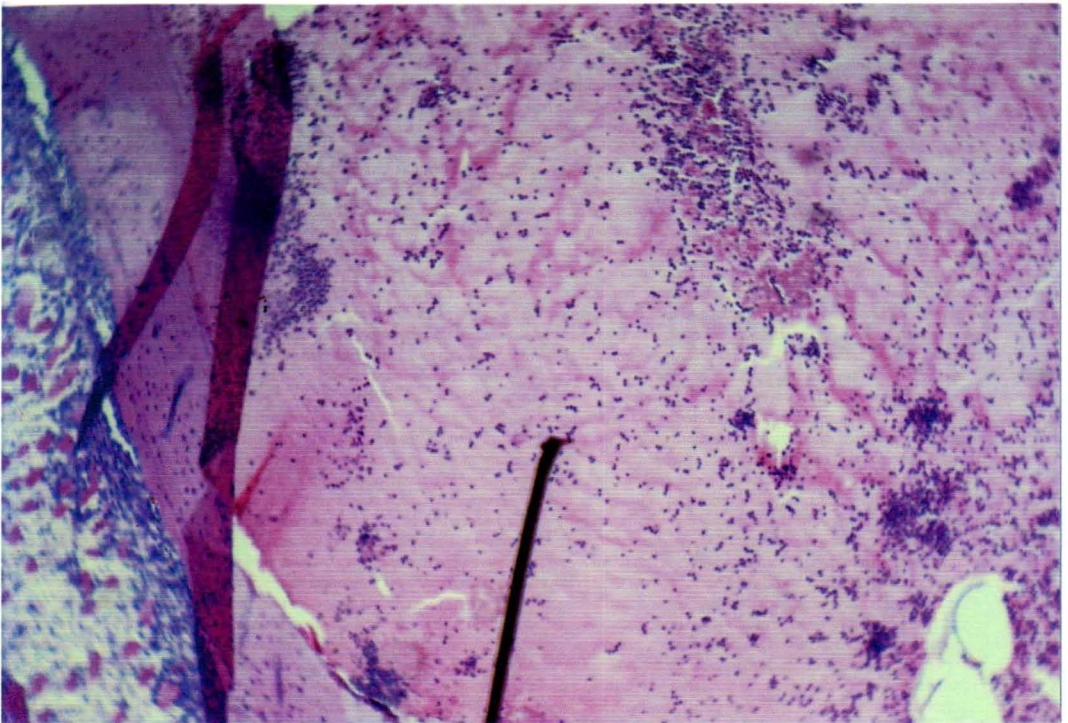
Gambar sel makrofag (panah hitam), sel PMN (panah hijau), dan gel ekstrak meniran (panah biru) dengan pembesaran 400 kali.



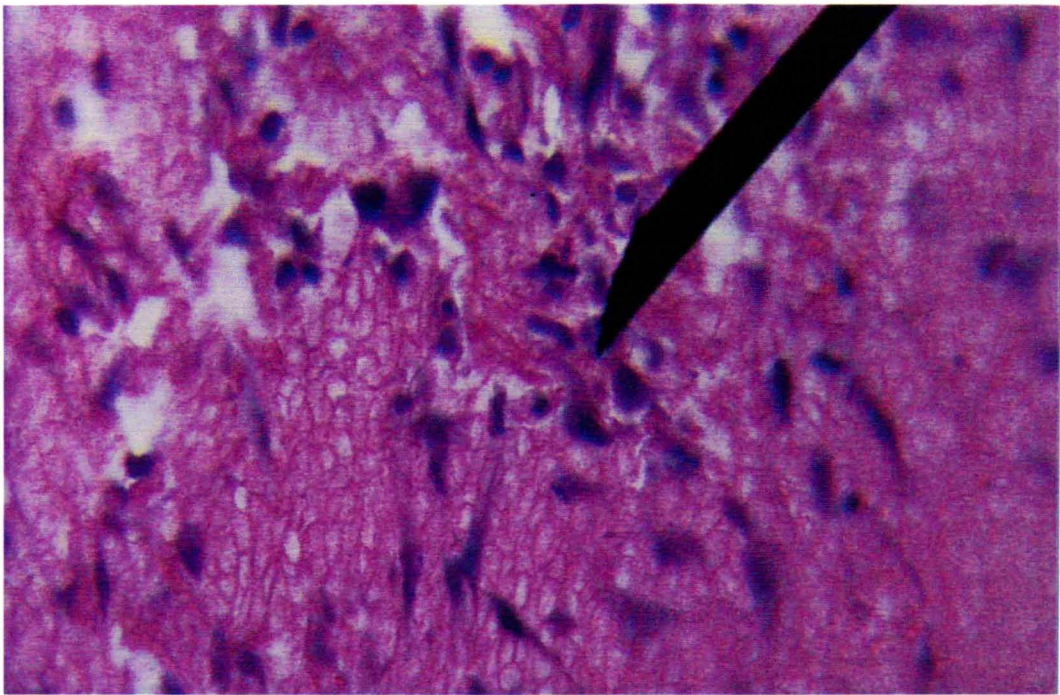
Gambar histologi kelompok kontrol negatif (cmc-Na 3%) dengan pembesaran 400 kali.



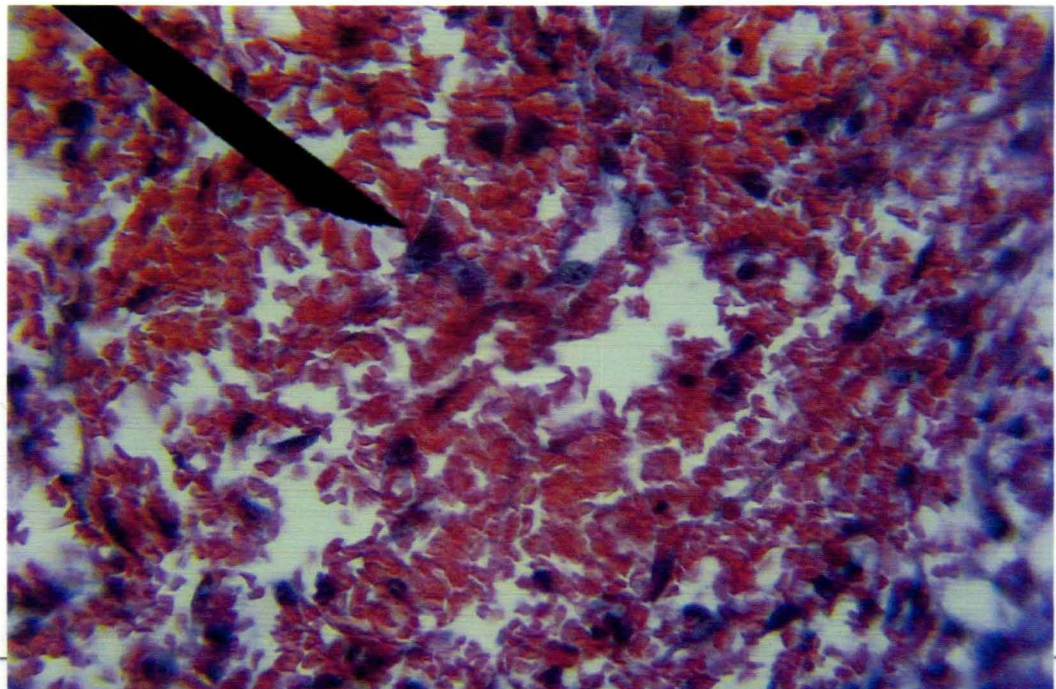
Gambar histologi kelompok kontrol positif (povidone iodine) dengan pembesaran 400 kali.



Gambar histologi kelompok perlakuan dengan aplikasi gel ekstrak meniran 22,5% dengan pembesaran 50 kali.



Gambar histologi kelompok perlakuan dengan aplikasi gel ekstrak meniran 45% dengan pembesaran 400 kali.



Gambar histologi kelompok perlakuan dengan aplikasi gel ekstrak meniran 90% dengan pembesaran 400 kali.

NPar Tests

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		POVIDONE	CMC	MENIRAN1	MENIRAN2	MENIRAN3
N		7	7	7	7	7
Normal Parameters ^{a,b} :	Mean	6.14	2.57	5.14	10.00	12.14
	Std. Deviation	1.345	.787	2.035	2.309	1.574
Most Extreme Differences	Absolute	.172	.338	.235	.190	.278
	Positive	.119	.338	.194	.101	.199
	Negative	-.172	-.234	-.235	-.190	-.278
Kolmogorov-Smirnov Z		.455	.893	.621	.502	.737
Asymp. Sig. (2-tailed)		.988	.402	.836	.963	.650

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway

Descriptives

TITMEN

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
makrofag pov.	7	6.14	1.345	.508	4.90	7.39	4	8
mak.cmc	7	2.57	.787	.297	1.84	3.30	2	4
mak.22.5	7	5.14	2.035	.789	3.28	7.03	2	8
mak.45	7	10.00	2.309	.873	7.86	12.14	6	13
mak.90	7	12.14	1.574	.595	10.99	13.60	10	14
Total	35	7.20	3.633	.648	5.89	8.52	2	14

ANOVA

TITMEN

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	413.314	4	103.329	36.825	.000
Within Groups	85.296	30	2.876		
Total	498.610	34			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: TITMEN

LSD

(I) KELOMPOK	(J) KELOMPOK	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
makrofag pov.	mak.cmc	3.57*	.907	.000	1.72	5.42
	mak 22.5	1.00	.907	.279	-.85	2.85
	mak. 45	-3.86*	.907	.000	-5.71	-2.01
	mak.90	-6.00*	.907	.000	-7.85	-4.15
mak.cmc	makrofag pov.	-3.57*	.907	.000	-5.42	-1.72
	mak 22.5	-2.57*	.907	.008	-4.42	-.72
	mak. 45	-7.43*	.907	.000	-9.28	-5.58
	mak.90	-9.57*	.907	.000	-11.42	-7.72
mak 22.5	makrofag pov.	-1.00	.907	.279	-2.85	.85
	mak.cmc	2.57*	.907	.008	.72	4.42
	mak. 45	-4.86*	.907	.000	-6.71	-3.01
	mak.90	-7.00*	.907	.000	-8.85	-5.15
mak. 45	makrofag pov.	3.86*	.907	.000	2.01	5.71
	mak.cmc	7.43*	.907	.000	5.58	9.28
	mak 22.5	4.86*	.907	.000	3.01	6.71
	mak.90	-2.14*	.907	.025	-3.99	-.29
mak.90	makrofag pov.	6.00*	.907	.000	4.15	7.85
	mak.cmc	9.57*	.907	.000	7.72	11.42
	mak 22.5	7.00*	.907	.000	5.15	8.85
	mak. 45	2.14*	.907	.025	.29	3.99

*. The mean difference is significant at the .05 level.