

**EFEK EKSTRAK DAUN KIRINYUH (*Chromolaena odorata* L.)
TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA PADA MUKOSA RONGGA
MULUT (ULSER TRAUMATIK) TIKUS PUTIH JANTAN GALUR
WISTAR (*Rattus norvegicus*)**

SKRIPSI

*Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin Sebagai Salah Satu Syarat untuk
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran Gigi*



ZAKIRAH TAQIYYANI TORIPUJI

J011201146

**BAGIAN ILMU PENYAKIT MULUT
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2023

**EFEK EKSTRAK DAUN KIRINYUH (*Chromolaena odorata* L.)
TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA PADA MUKOSA RONGGA
MULUT (ULSER TRAUMATIK) TIKUS PUTIH JANTAN GALUR
WISTAR (*Rattus norvegicus*)**

SKRIPSI

*Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin Sebagai Salah Satu Syarat untuk
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran Gigi*

ZAKIRAH TAQIYYANI TORIPUJI

J011201146

BAGIAN ILMU PENYAKIT MULUT

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

HALAMAN PENGESAHAN

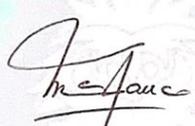
Judul : Efek Ekstrak Daun Kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.) terhadap
Penyembuhan Luka pada Mukosa Rongga Mulut (Ulser Traumatik)
Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*)

Oleh : Zakirah Taqiyyani Toripuji / J011201146

Telah diperiksa dan disahkan
pada tanggal 20 November 2023

Oleh:

Pembimbing


Prof. Dr. drg. Sumintarti, MS.

NIP. 19540101 198301 2 001

Mengetahui,

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi

Universitas Hasanuddin



Dr. M. Sugianto, M.Med.Ed., Ph.D

NIP. 19810215 200801 1 009

SURAT PERNYATAAN

Dengan ini menyatakan bahwa mahasiswa yang tercantum dibawah ini:

Nama : Zakirah Taqiyyani Toripuji

NIM : J011201146

Judul : Efek Ekstrak Daun Kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.) terhadap
Penyembuhan Luka pada Mukosa Rongga Mulut (Ulser Traumatik) Tikus
Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*)

Menyatakan bahwa judul skripsi yang diajukan adalah judul yang baru dan tidak
terdapat di Perpustakaan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin.

Makassar, 20 November 2023

Koordinator Perpustakaan FKG UNHAS


Amiruddin, S.Sos
NIP. 19661121 199201 1 003

PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Zakirah Taqiyyani Toripuji

NIM : J011201146

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul “Efek Ekstrak Daun Kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.) terhadap Penyembuhan Luka pada Mukosa Rongga Mulut (Ulser Traumatik) Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*)” adalah benar merupakan karya sendiri dan tidak melakukan tindakan plagiarisme dalam penyusunannya. Adapun kutipan yang ada dalam penyusunan karya ini telah saya cantumkan sumber kutipannya dalam skripsi. Saya bersedia melakukan proses yang semestinya sesuai dengan peraturan perundangan yang berlaku jika ternyata skripsi ini sebagian atau seluruhnya merupakan plagiarisme dari orang lain. Demikian pernyataan ini dibuat untuk dipergunakan seperlunya.

Makassar, 20 November 2023



Zakirah Taqiyyani Toripuji
NIM. J011201146

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Segala puji bagi Allah Subhanahu Wata'ala yang senantiasa melimpahkan ahmat, karunia, dan hidayah-Nya kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “**Efek Ekstrak Daun Kirinyuh (*Chromolaena Odorata L.*) terhadap Penyembuhan Luka pada Mukosa Rongga Mulut (Ulser Traumatik) Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*)**” dengan baik. Penulisan skripsi ini ditujukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Kedokteran Gigi di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin. Selain itu, skripsi ini diharapkan dapat bermanfaat bagi institusi, pembaca, dan peneliti untuk menambah pengetahuan dalam bidang ilmu penyakit mulut.

Penulis menyadari bahwa dalam proses penulisan skripsi ini terdapat banyak hambatan yang penulis hadapi. Akan tetapi, berkat bantuan, bimbingan, dan dukungan dari berbagai pihak, penulisan skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Orang tua penulis **Muh. Munzir, SE.,Ak.,CA** dan **Norawatny Pomanto, SE.,M.Ak.,Ak.,CA**, serta saudara penulis **Afifah Zuhwannisa Imabessae, Syumita Nuraisyah Tenripada**, dan **Elya Mukhbita Werolino** yang senantiasa memanjatkan doa, dukungan, dan bantuannya yang luar biasa tak ternilai untuk penulis hingga dapat menyelesaikan penyusunan skripsi dengan baik.
2. **drg. Irfan Sugianto, M.Med.Ed.,Ph.D** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin.
3. **Prof. Dr. drg. Sumintarti, MS** selaku dosen pembimbing skripsi yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing serta memberikan arahan dan saran kepada penulis selama proses penyusunan skripsi hingga selesai.

4. **Prof. Dr. Bahruddin Thalib, drg., M.Kes., Sp.Pros., Subsp.PKIKG(K)** selaku dosen penasehat akademik yang telah memberikan dukungan, motivasi, dan nasehat kepada penulis selama menjalani proses perkuliahan.
5. **drg. Nur Asmi Usman, Sp.PM.Sub.NonInf(K)** dan **drg. Ali Yusran, M.Kes** selaku dosen penguji skripsi yang telah memberikan masukan, arahan, kritik dan saran kepada penulis dalam penyempurnaan skripsi ini.
6. **Seluruh Dosen, Staf Akademik, Staf Tata Usaha, Staf Perpustakaan FKG Unhas, dan Staf Departemen Ilmu Penyakit Mulut**, yang telah banyak membantu penulis selama proses perkuliahan dan penyusunan skripsi ini hingga selesai.
7. Seluruh pihak laboratorium Farmakognosi Fitokimia Fakultas Farmasi Universitas Muslim Indonesia dan laboratorium Animal Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah membantu penulis dalam proses penelitian ini.
8. Teman-teman seperjuangan sepembimbing **Nabila Shinta Mutiarani** dan **Sri Nersi Palette** untuk kebersamaan, kerjasama, bantuan, ilmu, dan semangat dalam menyelesaikan proses penyusunan skripsi ini.
9. Keluarga dan teman terdekat penulis, **Amirra Aulia Noorimani, Arrayya Aulia Izzanaira, A. Zhafirah Putri Apriliani, Adilah Fausiah, Aini Intan Baiduri, dan Arfifah Armin** yang selalu memberi dukungan, nasihat, dan saran dalam proses penyusunan skripsi ini.
10. Teman terdekat penulis, yaitu **Aimannahdah, Ashiilah Nurul Aiman, Rifka Rahmayanti, dan Muchlisa Aulia** yang senantiasa memberikan semangat dan dukungan dalam proses penyusunan skripsi ini.
11. Teman-teman SMA penulis, yaitu **Aqila Dwi Salsabila** dan **Zahra Nurul Wahida** yang senantiasa memberikan semangat dalam proses penyusunan skripsi ini.
12. **Teman-teman KKNPK-63 Desa Biring Kassi, Kec. Galesong Utara** yang selalu memberi dukungan dan semangat dalam proses perkuliahan dan penyusunan skripsi ini.

13. Segenap keluarga besar seperjuangan **Artikulasi 2020** atas dukungan, rasa persaudaraan, dan kebersamaan yang diberikan kepada penulis selama proses perkuliahan.
14. Serta seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih banyak terdapat kekurangan sehingga masukan dan kritikan yang membangun sangat penulis harapkan demi sempurnanya skripsi ini. Penulis berharap agar kiranya tulisan ini dapat bermanfaat menjadi salah satu bahan pembelajaran yang bermanfaat bagi penulis dan pembaca.

Makassar, 20 November 2023

Penulis

**EFEK EKSTRAK DAUN KIRINYUH (*Chromolaena odorata* L.)
TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA PADA MUKOSA RONGGA
MULUT (ULSER TRAUMATIK) TIKUS PUTIH JANTAN GALUR
WISTAR (*Rattus norvegicus*)**

Zakirah Taqiyyani Toripuji

Email: zakirahtaqiyyani@gmail.com

Mahasiswa Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin

ABSTRAK

Latar Belakang: Indonesia merupakan salah satu negara tropis yang memiliki keanekaragaman hayati, ditunjukkan dengan banyaknya jenis tanaman yang tumbuh subur di Indonesia. Pada tahun 2018, Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) melaporkan penggunaan obat herbal di Indonesia mencapai 24,6% dan di Sulawesi Selatan mencapai 49,4%. Salah satu jenis tanaman yang digunakan sebagai obat tradisional, yaitu daun kirinyuh. Daun kirinyuh merupakan salah satu tanaman yang menjadi pilihan dalam mencegah berbagai macam penyakit. Daun kirinyuh mengandung komponen yang memiliki aktivitas antibakteri, antijamur, antioksidan, antiinflamasi, dan analgesik. Daun kirinyuh positif mengandung senyawa metabolit sekunder, diantaranya: alkaloid, flavonoid, fenol, saponin, tanin, steroid, dan terpenoid. Ulser traumatik merupakan suatu kelainan pada mukosa rongga mulut yang ditandai dengan hilangnya seluruh ketebalan epitelium dan terbukanya jaringan mukosa dibawahnya yang disebabkan oleh suatu trauma yang besarnya melebihi kemampuan jaringan untuk menerima hingga menimbulkan luka. **Tujuan:** Untuk mengetahui efek ekstrak daun kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.) terhadap penyembuhan luka pada mukosa rongga mulut (ulser traumatik) tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*). **Metode:** Jenis penelitian yang akan dilakukan adalah penelitian eksperimental murni (*true experimental laboratorium*) dengan desain penelitian *post-test only control group design*. Sampel penelitian ini sebanyak 12 ekor tikus putih jantan galur Wistar, yaitu 6 ekor pada tiap kelompok. Setiap sampel dilakukan pembuatan ulser traumatik, lalu pemberian obat sesuai kelompok, kemudian ukur diameter ulser traumatik menggunakan kaliper digital hingga mengalami terjadi penutupan diameter. **Hasil:** Berdasarkan hasil uji statistik menggunakan uji Friedman, terdapat perubahan signifikan ($p < 0.05$) diameter ulser dari hari ke-1 sampai ke-10 pada kelompok ekstrak kirinyuh dan kontrol positif (*povidone iodine*), yaitu $p = 0.000$. Pada uji beda Mann-Whitney antara kelompok ekstrak kirinyuh dengan kelompok kontrol *povidone iodine* pada hari ke-2 hingga ke-5 menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan ($p > 0.05$), sedangkan pada hari ke-6 hingga hari ke-9 menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0.05$). **Kesimpulan:** Ekstrak daun kirinyuh mempunyai efek terhadap penyembuhan ulser traumatik tikus putih jantan galur Wistar. Ekstrak kirinyuh memiliki perbedaan efektivitas dengan kontrol positif (*povidone iodine*) terhadap penyembuhan ulser traumatik.

Kata Kunci : *Chromolaena odorata* L., kirinyuh, penyembuhan, ulser traumatik

EFFECTS OF SIAM WEED LEAF EXTRACT (*Chromolaena odorata* L.) ON WOUND HEALING IN ORAL MUCOSA (TRAUMATIC ULCER) OF WISTAR MALE WHITE RATS (*Rattus norvegicus*)

Zakirah Taqiyyani Toripuji

Email: zakirahtaqiyyani@gmail.com

Student of Faculty of Dentistry Hasanuddin University

ABSTRACT

Background: Indonesia is one of the tropical countries that has biodiversity, indicated by the number of plant species that thrive in Indonesia. In 2018, Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) reported the use of herbal medicine in Indonesia reached 24.6% and in South Sulawesi reached 49.4%. One of these plants is siam weed leaves, which are used as traditional medicine. Siam weed leaves are one of the plants of choice in preventing various diseases. Siam weed leaves contain components that have antibacterial, antifungal, antioxidant, anti-inflammatory, and analgesic activities. Siam weed leaves positively contain secondary metabolite compounds, including: alkaloids, flavonoids, phenols, saponins, tannins, steroids, and terpenoids. Traumatic ulcer is a disorder of the oral mucosa characterized by loss of the entire thickness of the epithelium and the opening of the underlying mucosal tissue caused by a trauma that exceeds the ability of the tissue to accept to cause injury. **Objective:** To determine the effect of siam weed leaf extract (*Chromolaena odorata* L.) on wound healing in the oral mucosa (traumatic ulcer) of Wistar male white rats (*Rattus norvegicus*). **Methods:** The type of research to be carried out is true experimental laboratory with a post-test only control group design. The sample of this study was 12 male Wistar white rats, which are 6 heads in each group. Each sample was made a traumatic ulcer, then administered medication according to the group, then measured the diameter of the traumatic ulcer using digital calipers until the diameter closure occurred. **Results:** Based on the results of statistical tests using the Friedman test, there were significant changes ($p < 0.05$) in ulcer diameter from day 1 to 10 in the siam weed extract group and positive control (povidone iodine), which is $p = 0.000$. The Mann-Whitney test between the siam weed extract group and the povidone iodine control group on days 2 to 5 showed a non-significant difference ($p > 0.05$), while on day 6 to day 9 showed a significant difference ($p < 0.05$). **Conclusion:** Siam weed leaf extract has an effect on healing traumatic ulcers of male Wistar white rats. Siam weed extract has a difference in effectiveness with the positive control (povidone iodine) on traumatic ulcer healing.

Keywords : *Chromolaena odorata* L., siam weed, healing, traumatic ulcer

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
SURAT PERNYATAAN.....	iv
PERNYATAAN.....	v
KATA PENGANTAR	vi
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR TABEL.....	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1 Manfaat Umum.....	5
1.4.2 Manfaat Khusus	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Kirinyuh (<i>Chromolaena odorata</i> L.).....	6
2.1.1 Deskripsi Kirinyuh.....	6
2.1.2 Taksonomi Kirinyuh.....	7
2.1.3 Morfologi Kirinyuh.....	8
2.1.4 Kandungan Kirinyuh.....	9

2.1.5 Sifat Kirinyuh	17
2.2 Ulser Traumatik.....	21
2.2.1 Deskripsi	21
2.2.2 Gambaran Klinis	22
2.2.3 Etiologi.....	23
2.2.4 Patogenesis.....	23
2.2.5 Perawatan.....	24
2.3 Penyembuhan Luka	24
2.3.1 Tahap Hemostasis	25
2.3.2 Tahap Inflamasi	26
2.3.3 Tahap Proliferasi.....	27
2.3.4 Fase Maturasi (<i>Remodelling</i>).....	28
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS.....	29
3.1 Kerangka Teori.....	29
3.2 Kerangka Konsep	30
3.3 Hipotesis	31
BAB IV METODE PENELITIAN	32
4.1 Jenis Penelitian dan Desain Penelitian	32
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	32
4.3 Sampel Penelitian	32
4.4 Metode Sampling	32
4.5 Besar Sampel.....	32
4.6 Kriteria Sampel.....	33

4.6.1 Kriteria Inklusi	33
4.6.2 Kriteria Eksklusi	33
4.7 Variabel Penelitian	33
4.8 Definisi Operasional Prosedur.....	34
4.9 Kriteria Penilaian.....	34
4.10 Alat dan Bahan	34
4.10.1 Alat.....	34
4.10.2 Bahan	35
4.11 Data	35
4.12 Analisis Data	35
4.13 Alur Penelitian.....	36
BAB V HASIL PENELITIAN	37
BAB VI PEMBAHASAN.....	45
BAB VII PENUTUP	53
7.1 Simpulan.....	53
7.2 Saran	53
DAFTAR PUSTAKA	54
LAMPIRAN.....	64

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Tanaman kirinyuh.....	6
Gambar 2.2 Morfologi tanaman kirinyuh.....	8
Gambar 2.3 Ulser traumatik	21
Gambar 2.4 Tahap penyembuhan luka	25
Gambar 5.1 Grafik penurunan diameter ulser traumatik kelompok perlakuan ekstrak daun kirinyuh.....	38
Gambar 5.2 Grafik penurunan diameter ulser traumatik kelompok kontrol positif (povidone iodine)	40
Gambar 5.3 Grafik rata-rata penurunan diameter ulser traumatik kelompok perlakuan ekstrak daun kirinyuh dan kontrol positif (povidone iodine)	42

DAFTAR TABEL

Tabel 5.1 Nilai diameter ulser traumatik hasil penelitian pada kelompok perlakuan ekstrak daun kirinyuh	37
Tabel 5.2 Nilai diameter ulser traumatik hasil penelitian pada kelompok kontrol positif (povidone iodine)	39
Tabel 5.3 Nilai rata-rata diameter ulser traumatik tikus putih jantan galur Wistar kelompok perlakuan ekstrak daun kirinyuh dan kontrol positif (povidone iodine)	41
Tabel 5.4 Nilai Rata-rata uji non-parametrik Friedman diameter ulser traumatik pada mukosa bukal tikus putih jantan galur Wistar	43
Tabel 5.5 Nilai uji Mann-Whitney kelompok perlakuan ekstrak daun kirinyuh dan kelompok kontrol positif (povidone iodine)	44

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Obat herbal telah menyebar dan diterima secara luas hampir diseluruh dunia. Berkembang dengan pesat dalam sistem kesehatan dan patut diperhitungkan dari segi ekonomi. *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2019 mengemukakan bahwa setidaknya ada 80% dari penduduk negara-negara anggota yang memanfaatkan pengobatan tradisional, termasuk penggunaan obat-obat dari bahan alam. Di Asia Tenggara, 91% penduduk memanfaatkan obat tradisional untuk memelihara kesehatannya.¹ Pada tahun 2018, Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) melaporkan penggunaan obat herbal di Indonesia mencapai 24,6% dan di Sulawesi Selatan mencapai 49,4%.²

Indonesia merupakan salah satu negara tropis yang memiliki keanekaragaman hayati, ditunjukkan dengan banyaknya jenis tanaman yang tumbuh subur di Indonesia. Sehingga, sejak zaman dahulu dan secara turun-temurun, tanaman sering digunakan sebagai sumber bahan obat-obatan tradisional oleh berbagai suku di Indonesia. Salah satu jenis tanaman yang digunakan sebagai obat tradisional, yaitu daun kirinyuh. Daun kirinyuh merupakan salah satu tanaman yang menjadi pilihan dalam mencegah berbagai macam penyakit karena efek samping yang ditimbulkan tidak berbahaya dan bahannya mudah ditemukan. Di Indonesia, selain dikenal dengan nama kirinyuh dengan nama latin *Chromolaena odorata* L. atau *Eupatorium odoratum* L., juga disebut dengan nama gulma siam, tekelan, pokok selaput tunggul, balakacida; sikhohkhoh, seurapok dan serunei (Aceh); lenga-lenga (Sumatera Utara); laruna, kopasanda (Makassar); lahuna, kirinyu (Sunda). Dalam bahasa Inggris, dikenal sebagai *siam weed*, *christmas bush*, dan *common floss flower*.^{3,4}

Daun kirinyuh dikonsumsi oleh masyarakat sebagai obat tradisional untuk pencegahan dan pengobatan berbagai macam penyakit. Daun kirinyuh mengandung komponen yang memiliki aktivitas antibakteri, antivirus, antipiretik,

analgesik, antiinflamasi, antihipertensi, antijamur, dan imunomodulator.⁵ Penelitian-penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa daun kirinyuh positif mengandung senyawa metabolit sekunder, diantaranya: alkaloid, flavonoid, fenol, saponin, tanin, steroid, dan terpenoid.^{4,6,7} Penelitian mengenai pengaruh ekstrak kirinyuh pada penyembuhan luka insisi kulit kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) membuktikan bahwa ekstrak daun kirinyuh dapat mempercepat fase inflamasi, kemudian akan mempercepat perpindahan fase inflamasi ke fase proliferasi, yang akhirnya mempersingkat proses penyembuhan luka.⁸ Penelitian lainnya pada tikus putih betina (*Rattus norvegicus*) membuktikan bahwa ekstrak kirinyuh mampu mempercepat proses penyembuhan dibandingkan penggunaan betadine.⁹ Adapun penelitian pada luka mencit putih jantan bahwa krim ekstrak etanol daun kirinyuh yang diberikan secara topikal dapat menekan inflamasi dengan meningkatnya dosis dapat menurunkan diameter radang, volume udem, dan menekan migrasi sel leukosit ke daerah radang.¹⁰

Rongga mulut melingkupi bagian bibir hingga ke orofaring posterior dan terdiri dari tiga bagian utama, yaitu *oral cavity proper*, orofaring, dan vestibulum. *Oral cavity proper* merupakan daerah antara lengkung gigi yang dibatasi oleh lengkung palatoglossal posterior. Orofaring terletak di belakang lengkung palatoglossal dan terdiri dari dinding faring posterior yang terlihat, tonsil palatina, sepertiga posterior lidah, dan palatum lunak. Vestibulum adalah ruang antara gigi geligi dan bibir atau pipi. Di area vestibulum, frenulum labial, *midline mucosal folds* maksila, dan mandibula melekatkan bibir ke mukosa alveolar yang lebih tipis dan mukosa gingiva yang lebih tebal. Lapisan seluruh rongga mulut adalah mukosa mulut yang lembap, terbagi secara eksternal dari kulit wajah di perbatasan vermilion. Mukosa tidak berkeratin berlapis skuamosa bergerak adalah tipe epitel primer yang melapisi daerah bukal dan dasar mulut. Mukosa berkeratin yang lebih tahan lama melapisi permukaan dorsal lidah, gingiva, dan palatum durum untuk menahan kekuatan pengunyahan. Mukosa nonkeratin yang melapisi rongga mulut mewakili sekitar 60% dari total luas permukaan. Mukosa yang tidak berkeratin meliputi mukosa labial, mukosa bukal, lidah ventral, dasar mulut dan palatum molle.¹¹ Epitel melekat pada jaringan ikat di bawahnya dan periosteum untuk

meningkatkan dukungan. Sel progenitor mukosa mulut beregenerasi dalam stratum basalis. Mukosa yang melapisi vestibulum dan dasar mulut terhubung dengan gingiva pada *mucogingival junction*.¹²

Mukosa mulut merupakan jaringan lapisan rongga mulut yang berfungsi sebagai pertahanan awal untuk melindungi jaringan yang lebih dalam dari gangguan mekanis, mencegah masuknya patogen, zat berbahaya eksogen, serta alergen udara melalui fungsi pertahanan fisik dan mikrobiologis imun untuk menjaga integritas jaringan dan homeostasis. Mukosa mulut mempunyai dua komponen utama, yaitu pertahanan fisik, yang terdiri dari sel epitel bertingkat dan sel-sel *junction*, serta pertahanan mikrobiologis imun yang menjaga lingkungan internal dalam kondisi homeostasis. Perubahan struktur mukosa dan fungsi pertahanan dapat menyebabkan patologi rongga mulut serta penyakit sistemik.^{12,13}

Ulser merupakan luka terbuka pada kulit ataupun mukosa yang ditandai dengan pengangkatan jaringan mati yang inflamasi. Ulser paling sering terjadi pada kulit ekstremitas bawah dan di dalam saluran pencernaan meskipun dapat ditemukan hampir di semua tempat. Terdapat banyak jenis ulser, seperti *mouth ulcer*, *esophagus ulcer*, dan *genital ulcer*. Ulser mulut adalah lesi yang terjadi pada membran mukosa rongga mulut. Ulser rongga mulut umumnya disebabkan oleh faktor-faktor lokal, seperti trauma dari gigi tiruan atau gigi yang patah, dan beberapa penyakit sistemik yang dapat bermanifestasi sebagai ulserasi di dalam rongga mulut.¹⁴ Prevalensi ulser traumatik cukup tinggi dibandingkan dengan lesi mulut lainnya, di Indonesia prevalensi ulser traumatik mencapai angka 93,3%.¹⁵

Ulser traumatik adalah salah satu penyebab paling umum dari *recurrent oral ulcers*. Hal ini disebabkan karena iritasi mekanis, kimia, atau termal pada mukosa. Ulser terlihat berwarna kuning dengan tepi merah dan lunak pada palpasi tanpa indurasi. Jika penyebab trauma dihilangkan, ulser dapat sembuh dengan cepat dalam 10 hari. Jika ulser tetap tidak sembuh setelah 3 minggu, biopsi sangat diperlukan untuk menghindari keganasan.¹² Ulser traumatik merupakan penyakit yang dapat sembuh dengan sendirinya dan tidak berbahaya, tetapi dapat mengganggu fungsi kunyah, bicara, atau menelan.¹⁶ Terapi ulser traumatik yang

dilakukan umumnya bertujuan menghilangkan rasa nyeri, mengurangi frekuensi rekurensi, dan mencegah infeksi sekunder.¹⁷

Perawatan yang dapat diberikan untuk mengatasi ulser traumatik biasanya dengan pemberian obat antiinflamasi, seperti kortikosteroid topikal. Namun, obat tersebut terbuat dari bahan kimia yang tentunya masih memiliki kekurangan, seperti efek samping yang ditimbulkan dari pemakaiannya. Efek samping ini dapat berupa hipersensitivitas atau alergi maupun resistensi.¹⁸ Proses penyembuhan ulser yang singkat penting bagi penderita dalam mengembalikan kenyamanan dalam pengunyahan, mengurangi rasa nyeri, dan mencegah keparahan lesi. Oleh karena itu, penggunaan obat herbal sebagai alternatif sangat baik untuk dikembangkan. Daun kirinyuh merupakan daun herbal yang masih belum banyak dilakukan penelitian mengenai manfaatnya terhadap penyembuhan luka, terutama luka pada mukosa rongga mulut (traumatik ulser).

Berdasarkan uraian di atas, ekstrak daun kirinyuh memiliki potensi sebagai obat alternatif untuk penyembuhan ulser. Oleh karena itu, penulis merasa tertarik untuk meneliti bagaimana efektivitas daun kirinyuh sebagai alternatif penyembuhan luka pada mukosa rongga mulut (ulser traumatik) tikus putih jantan galur Wistar.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana efek ekstrak daun kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.) terhadap penyembuhan luka pada mukosa rongga mulut (ulser traumatik) tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*)?

1.3 Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui efek ekstrak daun kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.) terhadap penyembuhan luka pada mukosa rongga mulut (ulser traumatik) tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*).

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Umum

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan mengenai ekstrak daun kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.) dan penyembuhan luka.
2. Hasil penelitian ini diharapkan ekstrak daun kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.) dapat menjadi bahan alternatif untuk penyembuhan luka pada mukosa rongga mulut (ulser traumatik).

1.4.2 Manfaat Khusus

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan mengenai efek ekstrak daun kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.) terhadap penyembuhan luka pada mukosa rongga mulut (ulser traumatik) tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*).
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi salah satu bahan bacaan yang dapat memperkaya ilmu pengetahuan di bidang kedokteran gigi khususnya bagian ilmu penyakit mulut.
3. Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai dasar untuk melakukan penelitian lanjutan mengenai manfaat ekstrak daun kirinyuh sebagai obat herbal.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.)



Gambar 2.1 Tanaman kirinyuh

(Sumber: Google Images)

2.1.1 Deskripsi Kirinyuh

Chromolaena odorata alias *Eupatorium odoratum* adalah tanaman gulma herbal asli Amerika Tengah dan Selatan yang sudah menyebar ke seluruh wilayah tropis dan subtropis. Pada awalnya tanaman ini diperkenalkan di Asia Tenggara pada tahun 1920-an dan Afrika sekitar tahun 1940 sebagai tanaman penutup tanah (*cover crop*) perkebunan dan semenjak itu menyebar ke seluruh wilayah di dunia. Berbagai istilah bahasa asing tanaman kirinyuh, yaitu *christmas bush*, *jack in the bush*, *communist weed*, *siam weed*, *devil weed* (Inggris); *herbe du Laos* (Prancis); *siam kraut* (Jerman); *kesengesil* (Guam); *sab suea* (Thailand); dan *co hoi* (Vietnam).¹⁹ Kirinyuh nyaris dapat ditemui di seluruh wilayah di dunia dan digunakan sebagai pengobatan luka bakar, luka, infeksi kulit, dan juga inflamasi.²⁰

Di Indonesia, tidak hanya diketahui dengan nama kirinyuh, tanaman ini memiliki istilah khusus di wilayah tertentu, yaitu gulma siam, laruna, kopasanda, pokok selaput tunggul, dan tekelan. Khususnya di Aceh sering disebut dengan sikhoh-khoh, seurapok, dan serunei. Tanaman kirinyuh mudah ditemui dimanapun

sebab sifatnya yang mudah berkembang di berbagai tempat, seperti di pinggir jalan, sekitar sungai, gunung, hutan, dan daerah perkebunan.⁶

Penamaan kirinyuh saat ini adalah *Chromoleana odorata* bersinonim dengan nama sebelumnya, yaitu *Eupatorium odoratum* famili Asteraceae.⁶ Famili Asteraceae tersebar di wilayah dengan iklim tropis dan subtropis yang terdiri lebih dari 165 spesies. Kirinyuh dapat berkembang produktif di daerah dengan iklim tropis dan subtropis. Kirinyuh bisa tumbuh dan berkembang di berbagai jenis tanah, tetapi berkembang dengan baik pada tanah yang kering dengan sinar matahari penuh. Tanaman ini juga tidak toleran terhadap iklim yang dingin, tetapi masih dapat tumbuh pada ketinggian 1.000-2.800 meter dpl. Di Indonesia, kirinyuh sering ditemukan di dataran rendah (0-500 meter dpl), seperti di perkebunan karet dan kelapa.^{21,22}

Kirinyuh ialah salah satu tanaman invasif yang dapat tumbuh subur dengan cepat. Tanaman ini termasuk salah satu tanaman pengganggu yang merugikan bagi tanaman di sekitarnya. Karena sifatnya yang invasif, sehingga menjadikan tanaman kirinyuh sebagai kompetitor dalam penyerapan air dan unsur hara. Gulma ini dapat mendominasi area dengan sangat cepat, sehingga dapat membentuk semak rapat yang dapat menghalangi pertumbuhan tanaman lain melalui persaingan. Hal ini membuat kirinyuh jadi salah satu pemicu turunnya hasil panen pada tanaman perkebunan, seperti cabai, tebu, kelapa sawit, dan lain-lain. Namun, tanaman kirinyuh memiliki berbagai potensi yang bermanfaat bagi kehidupan manusia. Di bidang pertanian, kirinyuh dapat digunakan sebagai pupuk organik, biopestisida, dan herbisida. Pada bidang medis secara tradisional dapat digunakan sebagai obat luka, diabetes, batuk, dan dapat menghentikan pendarahan.^{6,22}

2.1.2 Taksonomi Kirinyuh

Taksonomi tanaman kirinyuh adalah sebagai berikut:²¹

Kingdom : *Plantae*

Subkingdom : *Viridiplantae*

Infrakingdom : *Streptophyta*

Superdivision : *Embryophyta*
Division : *Tracheophyta*
Subdivision : *Spermatophytina*
Class : *Magnoliopsida*
Superorder : *Asteranae*
Order : *Asterales*
Family : *Asteraceae*
Genus : *Chromolaena*
Species : *Chromolaena odorata* (L.)

2.1.3 Morfologi Kirinyuh



Gambar 2.2 Morfologi tanaman kirinyuh

(Sumber: Kanase V, Shaikh S. A pharmacognostic and pharmacological review on *Chromolaena odorata* (Siam Weed). *Asian J Pharm Clin Res.* 2018;11(10): 35)

Kirinyuh memiliki rentang hidup minimal 10 tahun. Tanaman ini merupakan gulma berbentuk semak berkayu dan tingginya dapat mencapai 2-3 m dengan batang yang tegak, rapuh, dan mudah bercabang. Batang tua akan menjadi keras

dan berkayu, sedangkan batang muda berwarna hijau dan lunak. Daunnya berbentuk oval dibagian tengah, dan meruncing di kedua ujungnya, seperti mata panah dengan panjang 6-12 cm dan lebar 3-7 cm, serta bergerigi di tepi daunnya. Terdapat tiga tulang daun khas yang terlihat berbentuk pola “*pitchfork*”. Daunnya tumbuh berpasangan di sepanjang batang dan cabang. Bunga kirinyuh memiliki 15–25 kuntum berbentuk tabung per kepala bunga, masing-masing dapat tumbuh sepanjang 10 mm dan berwarna putih, ungu, merah muda, atau biru. Bijinya berwarna gelap, seperti coklat, abu-abu hingga hitam, berbentuk lonjong dan sempit, serta panjangnya sekitar 4-5 mm. Terdapat pappus berwarna putih pada bijinya yang dapat berubah warna menjadi coklat saat bijinya mengering. Pappus tersebut memiliki panjang sekitar 5-6 mm. Akar tanaman kirinyuh berukuran kecil, berserat, dan umumnya mencapai kedalaman hingga 0,3 km.^{19,21}

2.1.4 Kandungan Kirinyuh

Tanaman merupakan sumber senyawa, termasuk yang dihasilkan oleh metabolisme primer, seperti karbohidrat, protein, lemak, yang digunakan tanaman tersebut untuk pertumbuhannya, dan metabolit sekunder, seperti alkaloid, flavonoid, steroid, terpenoid, saponin, dan tanin. Metabolit sekunder merupakan senyawa kimia yang umumnya memiliki kemampuan bioaktif untuk melindungi diri dari pengaruh lingkungan berbahaya yang dapat mengancam pertumbuhan dan perkembangan tanaman tersebut, seperti polusi, suhu, gangguan hama, serangan patogen, dan dapat juga digunakan untuk mengobati berbagai jenis penyakit. Fitokimia tanaman juga berkontribusi pada warna, aroma, dan rasa tanaman.^{23,24}

Adapun bagian dari tanaman kirinyuh yang dimanfaatkan adalah daun. Pada uji fitokimia penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa daun kirinyuh mengandung senyawa metabolit sekunder, diantaranya: alkaloid, flavonoid, fenol, saponin, tanin, terpenoid, dan steroid yang berperan sebagai antiinflamasi, antibakteri, dan antioksidan.^{19,21,24,25}

2.1.4.1 Alkaloid

Alkaloid merupakan metabolit sekunder yang paling banyak mengandung nitrogen dan biasanya terdapat sebagai bagian dari sistem siklik. Senyawa ini banyak ditemukan pada jaringan tumbuhan dan hewan. Sumber terbesar untuk senyawa alkaloid, yaitu dari tumbuh-tumbuhan. Alkaloid bersifat basa, sehingga dapat menggantikan basa mineral untuk mempertahankan keseimbangan ion pada tanaman. Alkaloid pada tanaman berfungsi sebagai racun yang melindungi tanaman dari herbivora dan serangga, faktor yang mengatur pertumbuhan, dan senyawa simpanan yang dapat menyuplai nitrogen dan unsur-unsur lain yang diperlukan. Alkaloid dapat ditemukan di semua bagian tumbuhan, seperti daun, bunga, biji, batang, dan akar.^{4,26}

Senyawa alkaloid efektif sebagai antibakteri karena dapat menyebabkan kematian sel bakteri. Senyawa ini memiliki gugus aromatik kuartener yang mampu mengganggu dan merusak integritas komponen peptidoglikan pada sel bakteri, sehingga lapisan dinding sel bakteri tidak terbentuk utuh.^{7,27,28} Alkaloid juga bermanfaat sebagai antiinflamasi yaitu dengan menekan pelepasan histamin oleh sel mast, mengurangi sekresi interleukin oleh monosit yang merupakan salah satu inhibitor angiogenik, dan meningkatkan *platelet activating factor* (PAF). Dari hasil penelitian-penelitian sebelumnya, senyawa alkaloid dapat berperan sebagai antibakteri, antikanker, antiinflamasi, antitoksin, dan lainnya.^{4,15}

2.1.4.2 Flavonoid

Flavonoid merupakan senyawa polar yang mudah larut dalam pelarut polar, seperti metanol, etanol, butanol, aseton, dan lain-lain. Flavonoid pada tumbuhan terikat dengan gula sebagai aglikon flavonoid dan glikosida. Flavonoid yang terikat dengan gula ini bersifat mudah larut dalam air.⁴

Menurut penelitian, ekstrak etanol dari daun kirinyuh mengandung senyawa flavonoid dengan kadar yang cukup tinggi.¹⁹ Flavonoid merupakan senyawa yang berperan sebagai antibakteri, menghambat pertumbuhannya dengan cara membentuk senyawa kompleks yang menyebabkan terkoagulasinya protein

ekstraseluler sehingga mengganggu integritas membran dan dinding sel.^{7,26,28} Sifat antibakteri dari senyawa ini juga dapat mencegah sintesis asam nukleat, menghambat fungsi membran sitoplasma, metabolisme energi, serta perlekatan dan pembentukan biofilm.²⁹

Senyawa flavonoid juga berperan sebagai antiinflamasi dengan menghambat pelepasan asam arakidonat dan sekresi enzim lisosom dari sel netrofil dan sel endotel sehingga ketersediaan substrat arakidonat bagi jalur siklooksigenasi dan jalur lipooksigenasi berkurang, kemudian menekan jumlah prostaglandin, prostasiklin, endoperoksida, dan tromboksan.^{30,31} Hal ini menyebabkan terbatasnya jumlah sel inflamasi yang bermigrasi ke jaringan perlukaan sehingga reaksi inflamasi akan berlangsung lebih singkat, kemampuan proliferasi dari *transforming growth factor* (TGF) β tidak terhambat, dan proses penyembuhan dan kolagenisasi berlangsung cepat.^{15,30}

Sebagai antioksidan, flavonoid menginaktifkan radikal bebas atau memperkuat fungsi antioksidan endogen atau enzimatik. Flavonoid dapat menghambat peroksidasi lipid sehingga mencegah atau menghambat nekrosis, meningkatkan vaskularisasi, memperbaiki viabilitas serat kolagen dengan meningkatkan kepadatan serat kolagen, mencegah kerusakan sel, dan meningkatkan sintesis DNA.²⁸⁻³⁰ Dengan sifat antioksidannya, flavonoid dapat mempercepat fase inflamasi dengan menarik radikal bebas dan menahan reaksi oksidasi dengan peningkatan aktivitas enzim *superoxide dismutase* (SOD) dan *glutathione transferase*. Flavonoid juga dapat menghambat mediator inflamasi, seperti Interleukin-1 (IL-1) dan *tumor necrosis factor* (TNF) yang dihasilkan oleh reseptor makrofag dan sitokin yang umumnya ditandai dengan penekanan nyeri, demam, dan kerusakan jaringan. Flavonoid juga mereduksi lipid peroksida dan meningkatkan kecepatan epitelisasi.²⁸

Hasil penelitian-penelitian menunjukkan bahwa flavonoid merupakan senyawa yang memiliki potensi sebagai antioksidan, antimikroba, antivirus bagi tumbuhan, anti-HIV, antitumor, antifungal, analgesik, antidiare, dan antihiperlipidemik. Flavonoid juga berperan dalam penyembuhan infeksi pada luka, sitotoksik, antihipertensi, antikanker, antialergi, dan antiinflamasi.^{4,32,33} Flavonoid yang

terdapat dalam buah dan sayuran segar dapat bermanfaat sebagai obat, salah satunya, yaitu mengurangi resiko stroke dan penyakit jantung, serta menghambat pertumbuhan sel kanker.^{4,32}

2.1.4.3 Fenol

Fenol merupakan senyawa metabolit sekunder yang dihasilkan oleh tumbuhan sebagai respon stres terhadap lingkungan.⁴ Fenol merupakan zat kristal tak berwarna yang memiliki bau khas. Rumus molekul dari fenol adalah C_6H_5OH dan strukturnya memiliki gugus hidroksil yang berikatan dengan inti karbosiklik aromatik.^{26,30}

Senyawa fenol berfungsi sebagai pelindung terhadap sinar UV- B dan kematian sel untuk melindungi DNA dari dimerisasi dan kerusakan. Fenol merupakan senyawa yang mempunyai sifat toksik bakteriosid, antimetik, antiasmatik, antihelminik, analgetik, antimikroba, dan antiinflamasi. Senyawa ini memiliki peran penting sebagai agen pencegah dan pengobatan beberapa gangguan penyakit seperti arteriosklerosis, disfungsi otak, diabetes, dan kanker.⁴ Senyawa fenol memiliki kemampuan untuk membentuk senyawa kompleks dengan protein melalui ikatan hidrogen sehingga dapat merusak membran sel bakteri.^{34,35}

2.1.4.4 Saponin

Saponin merupakan senyawa sekunder yang banyak ditemukan pada tumbuhan, yaitu pada bagian daun, buah, kulit, biji, dan akar yang berfungsi sebagai sistem pertahanan.⁴ Senyawa saponin memiliki sifat antibakteri dengan cara merusak porin yang merupakan pintu keluar masuknya senyawa sehingga mengganggu permeabilitas dinding sel bakteri yang mengakibatkan sel bakteri akan kekurangan nutrisi, menyebabkan pertumbuhan bakteri terhambat atau mati.²⁷ Permeabilitas merupakan kemampuan suatu zat untuk memungkinkan partikel melewatinya. Ketika saponin dan bakteri berinteraksi, saponin akan meningkatkan permeabilitas membran sel. Kemudian, sel akan mengalami lisis dan mati setelah kehilangan semua isi sel yang berdifusi keluar dari sel.^{27,36}

Saponin berperan dalam penyembuhan luka, meningkatkan kontraksi luka, dan kecepatan epitelisasi dengan cara meningkatkan pembentukan kolagen yang merupakan struktur protein yang berperan dalam menyembuhkan luka. Proses ini ditandai dengan banyaknya sel fibroblas yang tersebar pada daerah luka. Fibroblas dalam hal ini berperan untuk mensintesis matriks ekstraseluler, susunannya terdiri dari protein adesif (laminin dan fibronektin), protein fibrin (elastin dan kolagen), serta gel proteoglikan dari hialuronat.^{15,28,35}

Saponin yang berperan penting dalam penyembuhan luka dengan menstimulasi sintesis fibronektin oleh fibroblas dan merubah ekspresi dari reseptor TGF- β . Fibronektin adalah suatu glikoprotein besar dan multi fungsional, mengandung area yang berikatan dengan beberapa makromolekul seperti kolagen, proteoglikan, fibrin dan heparin. Selain dengan makromolekul, fibronektin juga dapat berikatan dengan sel melalui integrin reseptor. Fibronektin ditemukan pada fase awal penyembuhan luka dan menginduksi migrasi fibroblas. Karena terstimulasinya sintesis fibronektin oleh fibroblas, maka migrasi dan proliferasi fibroblas ke area luka akan semakin cepat juga. Dengan begitu, sintesis kolagen meningkat. Saponin dapat meningkatkan kemampuan reseptor fibroblas untuk berikatan dengan TGF- β . Fibroblas membutuhkan TGF- β untuk mensintesis kolagen.^{15,28,36}

Saponin memiliki berbagai macam sifat biologis, seperti kemampuan hemolitik, antimolluska, aktivitas antibakterial, efek hipokolesterolemia, aktivitas antivirus, antijamur, antioksidan, dan antiprotozoa, serta aktivitas sitotoksik atau antikanker. Saponin juga dapat menurunkan konsentrasi kolesterol dalam darah.⁴ Saponin memiliki kemampuan sebagai antiseptik dengan fungsi membunuh kuman atau menghambat pertumbuhan mikroorganisme pada luka agar tidak terjadi infeksi yang serius.²⁸

2.1.4.5 Tanin

Tanin adalah salah satu senyawa metabolit sekunder yang dihasilkan dan disintesis oleh tumbuhan yang berfungsi sebagai pelindung dari serangan hewan herbivora.⁴ Tanin dapat didefinisikan sebagai senyawa polifenol yang terdiri dari cincin benzena dan berikatan dengan gugus hidroksil.^{30,36} Berat berat molekul yang

dapat mencapai >1000 g/mol, yaitu sekitar 500-3000 g/mol dan mengandung sejumlah besar gugus hidroksil fenolik yang memungkinkan terbentuknya ikatan silang yang efektif dengan protein dan molekul-molekul lain, seperti asam amino, polisakarida, asam nukleat, dan asam lemak.^{4,36}

Tanin memiliki aktivitas antibakteri yang secara garis besar, tanin bereaksi dengan membran sel, inaktivasi enzim, dan inaktivasi atau penghancuran fungsi materi genetik.²⁸ Mekanismenya adalah dengan merusak membran sel bakteri, senyawa astringent tanin menginduksi pembentukan ikatan senyawa kompleks terhadap enzim atau substrat mikroba dan pembentukan suatu ikatan kompleks tanin terhadap ion logam yang dapat menambah daya toksisitas tanin.⁷ Astringent ini juga dapat menyebabkan pori-pori kulit mengecil, pendarahan ringan berhenti, kontaksi luka meningkat, dan luka menutup.³⁰ Aktivitas antibakteri senyawa tanin adalah dengan cara menghambat sintesis kitin dalam pembentukan dinding sel dan mengkerutkan dinding sel atau membran sel sehingga mengganggu permeabilitas sel. Akibatnya, aktivitas sel terganggu, pertumbuhannya terhambat bahkan pada dosis tertentu dapat menyebabkan kematian.^{7,15,27}

Kandungan tanin berperan sebagai antiinflamasi dengan cara menghambat produksi oksidan (O_2) oleh neutrofil, monosit, dan makrofag. Penghambatan produksi oksidan (O_2) akan mengurangi pembentukan hidrogen peroksida (H_2O_2) yang mengakibatkan asam hipoklorit ($HOCl$) dan radikal hidroksi (OH) ikut terhambat. Tanin juga dapat secara langsung menghambat oksidan reaktif, seperti $HOCl$ dan OH . Tanin berperan sebagai antimikroba dan antioksidan untuk menjaga dan mencegah area luka agar tidak rusak akibat adanya radikal bebas serta menghambat pertumbuhan bakteri patogen di daerah sekitar luka.^{15,30}

Dari hasil penelitian-penelitian menunjukkan bahwa senyawa tanin berperan sebagai antioksidan dan antibakteri sehingga berpotensi dalam menghentikan eksudat, perdarahan ringan, meningkatkan kontraksi luka dan kecepatan epitelisasi, mempercepat penyembuhan luka dan inflamasi membran mukosa, serta meregenerasi jaringan baru.^{4,28,30,36}

2.1.4.6 Steroid

Steroid merupakan senyawa aktif terpenoid lipid yang memiliki struktur kimia khusus, terdiri dari empat cincin atom karbon yang menyatu. Steroid termasuk golongan triterpenoid yang mengandung inti siklopentana perhidrofenantrena, yang terdiri dari tiga cincin sikloheksana dan satu cincin siklopentana.³⁷⁻⁴⁰ Senyawa ini membentuk struktur dasar 1,2-siklopentenoperhidrofenantren.^{30,41} Struktur senyawanya pun cukup beragam. Perbedaan tersebut disebabkan karena adanya gugus fungsi teroksidasi yang terikat pada cincin dan terjadinya oksidasi cincin karbonnya.³⁷ Steroid pada tumbuhan memiliki fungsi untuk menghambat penuaan daun sehingga daun tidak cepat gugur.⁴¹

Golongan senyawa steroid dan triterpenoid memiliki aktivitas antibakteri yang baik dengan menyerang maupun menghambat pertumbuhan bakteri tersebut bahkan membunuh bakteri patogen.⁴² Sifat antibakterinya berhubungan dengan membran lipid sel dan sensitivitas terhadap komponen steroid yang menyebabkan kebocoran pada liposom bakteri.⁴³ Mekanisme kerja steroid dalam menghambat mikroba adalah berinteraksi dengan membran fosfolipid sel yang bersifat permeabel terhadap senyawa-senyawa lipofilik sehingga integritas membran menurun serta morfologi membran sel berubah berakibat pada rusaknya membran plasma sel mikroba yang menyebabkan bocornya sitoplasma keluar sel hingga kematian sel. Hal tersebut disebabkan karena molekul steroid memiliki gugus non-polar (hidrofobik) dan polar (hidrofilik) sehingga memiliki efek surfaktan yang dapat melarutkan komponen fosfolipid membran plasma.^{42,43}

Steroid juga telah dimanfaatkan sebagai agen antiinflamasi dan analgesik dalam aplikasi farmakologis.⁴⁴ Steroid memiliki kemampuan untuk mempromosikan fibroblas yang akan mensintesis kolagen dan akan mendukung struktur daerah yang mengalami proses penyembuhan luka.³⁰ Golongan steroid mempunyai beragam bioaktivitas antara lain antiinflamsi, antioksidan, antibakteri, antimalaria, dan antikanker.⁴⁵ Steroid juga ditemukan berikatan dengan saponin yang memiliki aktivitas farmakologi yang cukup luas.⁴⁶

2.1.4.7 Terpenoid

Terpenoid adalah turunan terdehidrogenasi dan teroksidasi dari senyawa terpen. Terpenoid disebut juga isoprenoid. Hal ini karena kerangka karbonnya sama dengan senyawa isoprena.⁴⁰ Terpenoid merupakan kelas metabolit sekunder terbesar yang memiliki jenis senyawa yang beragam dapat berupa molekul linear hingga polisiklik dan tersusun oleh unit isopren yang berkarbon 5(-C₅).^{30,47} Secara kimia, terpenoid adalah campuran unit isoprena, yang dapat berupa rantai terbuka atau siklik, dan dapat mengandung ikatan rangkap, gugus hidroksil, gugus karbonil, atau gugus fungsional lainnya.⁴⁰

Terpenoid umumnya larut dalam lemak dan terdapat dalam sitoplasma sel tumbuhan. Senyawa terpenoid terdiri atas beberapa kelompok. Terpenoid memberikan sifat aromatik pada tanaman yang meliputi aroma, rasa, warna, dll.^{41,48} Terpenoid merupakan suatu senyawa kimia yang memiliki manfaat untuk pertahanan tumbuhan dalam bentuk metabolit sekunder.⁴⁹ Terpenoid juga digunakan sebagai antioksidan bagi tanaman untuk pertumbuhan ekstensif tanaman.⁴⁸

Terpenoid memiliki aktivitas antibakteri, yaitu senyawa bereaksi dengan porin (protein transmembran) pada membran luar dinding sel bakteri, membentuk ikatan polimer yang kuat sehingga mengakibatkan rusaknya porin. Rusaknya porin yang merupakan pintu keluar masuknya senyawa akan mengurangi permeabilitas dinding sel bakteri dan mengakibatkan sel bakteri akan kekurangan nutrisi sehingga pertumbuhan bakteri terhambat atau mati.^{42,43}

Senyawa terpenoid juga berpotensi sebagai antijamur, berperan dalam menghasilkan zona hambat karena bersifat lipofilik. Sifat ini dapat menghambat pertumbuhan jamur dengan cara melarutkan lipid pada membran sel dan mengganggu transpor nutrisi sehingga terjadi kerusakan sel jamur. Terpenoid yang terserap oleh sel jamur patogen dapat menimbulkan kerusakan pada organel-organel selnya, menghambat kerja enzim di dalam sel, dan pada akhirnya akan menghambat pertumbuhan jamur patogen.⁵⁰

Berdasarkan penelitian-penelitian yang telah dilakukan, terpenoid memiliki aktivitas biologis yang beragam, seperti antiinflamasi, antibakteri, antijamur, antivirus, antimalaria, antitumor, mencegah dan menangani penyakit kardiovaskular, menurunkan gula darah, sebagai imunomodulator, antioksidan, dan memiliki efek neuroprotektif.^{47,51}

2.1.5 Sifat Kirinyuh

2.1.5.1 Antioksidan

Antioksidan adalah zat bioaktif yang mencegah oksidasi bahan kimia berbahaya. Oksidasi tersebut disebabkan oleh radikal bebas yang memiliki elektron tidak berpasangan. Jadi, radikal bebas tersebut sangat reaktif terhadap kerusakan molekul dalam sel. Menurut hasil penelitian sebelumnya, semakin tinggi kandungan total fenolik, semakin tinggi aktivitas antioksidannya.⁵² Penelitian lain mengungkapkan bahwa senyawa flavonoid dan fenolik memiliki aktivitas penangkal radikal bebas dengan menyumbangkan pasangan elektron bebasnya ke molekul radikal.⁵³

Kirinyuh mengandung senyawa flavonoid berperan sebagai antioksidan dan melindungi tubuh terhadap *reactive oxygen species* (ROS). Antioksidan adalah kelompok bahan kimia yang melindungi sistem biologis terhadap potensi efek berbahaya dari proses atau reaksi oksidasi dengan berbagai cara.^{54,55} Kirinyuh juga dapat berkontribusi untuk penyembuhan luka dengan merangsang produksi antioksidan di lokasi luka sehingga melindungi jaringan dari kerusakan oksidatif dan menyediakan lingkungan yang mendukung untuk penyembuhan. Enzim *superoxide dismutase* dan katalase diketahui menangkal radikal superoksida dan mencegah kerusakan sel yang diperantarai radikal bebas.⁵ Flavonoid dioksidasi oleh radikal, menghasilkan radikal yang lebih stabil dan tidak reaktif. Dengan kata lain, flavonoid menstabilkan *reactive oxygen species* (ROS) melalui reaksi dengan senyawa reaktif radikal.⁵⁴ Senyawa aktif lain dalam kirinyuh, yaitu triterpen, alkaloid, flavonoid, dan biomolekul telah dilaporkan memiliki aktivitas antioksidan sehingga mendukung penyembuhan luka. Dengan demikian,

peningkatan penyembuhan luka yang distimulasi oleh kirinyuh mungkin disebabkan karena proses menangkal radikal bebas dari tanaman dan peningkatan kadar enzim antioksidan.⁵

2.1.5.2 Antibakteri

Aktivitas antibakteri ekstrak etanol kirinyuh pada isolat bakteri yang diteliti dapat dikaitkan dengan adanya metabolit sekunder yang dihasilkan oleh tanaman ini. Terlepas dari bau, rasa, dan warna tanaman, keberadaan beberapa fitokimia menentukan sifat antimikroba dari tanaman apa pun dan menentukan sistem pertahanan atau ketahanannya terhadap beberapa patogen. Umumnya, metabolit sekunder tanaman menunjukkan sifat antimikroba mereka dengan mengganggu fungsi dan struktur membran, mengganggu sintesis DNA/RNA, mengganggu metabolisme perantara, dan menginduksi koagulasi konstituen sitoplasma. Dengan begitu, karena ekstrak memiliki fitokimia yang berbeda dengan konsentrasi yang bervariasi, aktivitas ekstrak yang tinggi dapat dikaitkan dengan efek sinergis dari berbagai fitokimia yang ada dalam ekstrak daun tanaman ini.²⁴

Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa ekstrak daun kirinyuh dapat menghambat pertumbuhan bakteri. Penelitian sebelumnya menunjukkan jika ekstrak kirinyuh dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Streptococcus spp* dan *Staphylococcus aureus*.⁵⁶ Efektivitas antibakteri pada daun kirinyuh ini menunjukkan potensinya dalam penyembuhan luka. Hal ini karena adanya kandungan senyawa metabolit sekunder pada kirinyuh, yaitu flavonoid, terpenoid, dan steroid.^{56,57} Penelitian lain menunjukkan bahwa ekstrak etil asetat daun kirinyuh dapat menghambat pertumbuhan *in vitro* bakteri klinis yang diisolasi dari luka sehingga menjadi agen potensial dalam penyembuhan luka.⁵⁸

2.1.5.3 Antijamur

Tanaman kirinyuh memiliki aktivitas antijamur karena senyawa metabolit sekunder yang terkandung didalamnya. Telah terbukti dari hasil penelitian bahwa daun kirinyuh memiliki aktivitas antimikroba dengan respon hambat yang kuat terhadap pertumbuhan jamur *Candida albicans*.⁵⁹ Selain itu, menurut penelitian

lainnya mengungkapkan bahwa ekstrak daun kirinyuh dapat menghambat pertumbuhan jamur karena semakin besar konsentrasi ekstrak daun kirinyuh yang terdapat dalam medium, maka jumlah bahan aktif antijamur akan semakin besar yang mengakibatkan sel jamur yang menyerapnya menjadi hipertonic dan terjadi beberapa mekanisme gangguan terhadap sel jamur yang menyebabkan terganggunya pertumbuhan bahkan dapat menyebabkan kematian sel-sel jamur. Senyawa antijamur yang terkandung dalam ekstrak daun kirinyuh adalah fenol, triterpenoid, flavonoid, dan alkaloid.⁶⁰ Terbukti pada hasil penelitian lainnya bahwa daun kirinyuh dapat menghambat pertumbuhan jamur *Aspergillus sp.*⁶¹

2.1.5.4 Antiinflamasi

Tanaman kirinyuh juga menunjukkan sifat antiinflamasi. Dari hasil penelitian sebelumnya dilaporkan bahwa ekstrak kirinyuh dapat menghambat reaksi peradangan. Aktivitas antiinflamasi yang ditunjukkan mungkin disebabkan oleh adanya senyawa fenolik dalam ekstrak tersebut.⁶² Dari hasil penelitian sebelumnya bahwa ekstrak etanol daun kirinyuh secara topikal dapat memberikan efek antiinflamasi dan mempengaruhi jumlah sel leukosit terhadap mencit putih jantan. Diduga karena ekstrak daun kirinyuh dapat mengurangi migrasi makrofag dari pembuluh darah yang menyebabkan pengurangan jumlah sel leukosit pada udem. Kenaikan jumlah sel netrofil, monosit, dan limfosit pada daerah radang berguna untuk menghancurkan bakteri atau antigen lainnya dengan memfagositosis bahan-bahan tersebut.¹⁰

Turunan asam, seperti *coriolic acid*, *linoleamide*, dan *didehydrocoriolic acid* dari ekstrak kirinyuh terbukti sebagai penghambat alami NF-kB (*nuclear factor kappa-B*). NF-kB adalah mediator penting dari inflamasi. Oleh karena itu, penghambatan faktor transkripsi NF-kB dianggap sebagai target terapi untuk pengobatan antiinflamasi oleh komponen asam lemak kirinyuh. Senyawa flavonoid seperti *chalcones* dilaporkan terkait dengan aktivitas antiinflamasi yang kuat, yang juga menargetkan jalur pensinyalan NF-kB. Aktivitas antiinflamasi *chalcones* dengan cara menekan aktivasi jalur pensinyalan NF-kB, menghasilkan pengurangan sitokin proinflamasi pada makrofag yang diaktifkan lipopolisakarida

(LPS). Tindakan ini menunjukkan peran *chalcone* dalam mengurangi inflamasi. Selain itu, berdasarkan uji yang dilakukan, ekstrak air kirinyuh mampu secara konsisten menghasilkan aktivitas antiinflamasi tingkat tinggi pada inflamasi akut dan kronis. Diduga karena adanya senyawa flavonoid pada kirinyuh berperan dalam aktivitas antiinflamasi dalam tubuh.⁶²

Menurut penelitian, ekstrak daun kirinyuh juga merangsang penyembuhan luka. Hal ini terbukti dari peningkatan substansial dalam tingkat kontraksi luka dan peningkatan kadar hidroksiprolin dan heksosamin yang diperlukan untuk penyembuhan luka. Selain itu, peningkatan proliferasi fibroblas di area luka menandakan bahwa regenerasi dapat dikaitkan dengan peningkatan kontraksi luka.⁹

2.1.5.5 Analgesik

Zat yang meredakan nyeri dapat didefinisikan sebagai analgesik (obat penghilang rasa sakit). Analgesik bekerja melalui berbagai mekanisme dan fungsi secara sentral atau perifer. Saat ini, banyak yang menggunakan obat herbal dengan efek analgesik karena bahan alami dan efek samping yang lebih rendah. Kandungan metabolit sekunder pada tanaman berperan pada sifat analgesik ini.⁶²

Sebuah penelitian melaporkan bahwa ekstraksi etanol kirinyuh menunjukkan aktivitas analgesik melalui pengujian latensi pelat panas dan uji *paw licking* formalin. Berdasarkan penelitian tersebut, didapatkan hasil peningkatan yang signifikan waktu reaksi pada uji latensi pelat panas, sedangkan ekstrak etanol kirinyuh secara signifikan menghambat waktu menjilat pada fase awal dan akhir pada uji *paw licking* yang diinduksi formalin. Jumlah kejadian menggeliat juga menurun secara signifikan pada pemberian ekstrak kirinyuh pada uji menggeliat yang diinduksi asam asetat.^{62,63} Hasil penelitian lainnya juga mendapatkan hasil yang sama pada uji termal (*hot plate*) dan kimia (formalin) digunakan untuk meneliti mekanisme nyeri antinosisseptif, menunjukkan bahwa ekstrak kirinyuh secara signifikan menginduksi efek analgesik selama uji latensi *hot plate* dan dua fase uji *paw licking* yang diinduksi formalin pada dosis tertentu.⁶⁴

Fraksi ekstrak etanol kirinyuh mengandung sejumlah besar konstituen aktif yang berperan dalam menghambat nyeri sentral dan tonik yang disebabkan oleh uji *hot plate* dan uji formalin. Efektivitas ekstrak kirinyuh untuk menunjukkan sifat analgesik mungkin karena konstituen fitokimia aktifnya. Konstituen aktif utama yang berperan pada sifat analgesik, yaitu glikosida, terpen, flavonoid, steroid, tanin, alkaloid, dan saponin. Efektivitas ekstrak tanaman kirinyuh pada sifat analgesik dilaporkan mirip dengan obat pentazocine. Pentazocine adalah obat nyeri opioid yang kadang-kadang disebut sebagai narkotika. Obat ini juga bekerja sebagai analgesik yang akhirnya berinteraksi dengan reseptor-k yang menyebabkan sedasi.⁶²

2.2 Ulser Traumatik



Gambar 2.3 Ulser traumatik

(Sumber: Google Images)

2.2.1 Deskripsi

Ulser adalah suatu lesi yang sering muncul pada rongga mulut. Ulser merupakan lesi sekunder yang terbentuk karena hilangnya jaringan lapisan epitelium hingga melebihi membran basalis.¹⁶ Ulser oral adalah ulser yang terjadi pada membran mukosa rongga mulut ditandai dengan adanya perubahan abnormal pada warna, aspek permukaan, pembengkakan, atau hilangnya integritas permukaan mukosa mulut. Ulser ini biasanya terjadi pada pipi ataupun bibir disertai rasa nyeri. Meskipun sebagian ulser oral tidak memerlukan pengobatan

aktif, tetapi beberapa ulser menandakan adanya patologi yang signifikan. Ulser dapat sembuh dalam waktu 10-14 hari.^{65,66}

Ulser traumatik merupakan suatu kelainan pada mukosa rongga mulut yang ditandai dengan hilangnya seluruh ketebalan epitelium dan terbukanya jaringan mukosa dibawahnya yang disebabkan oleh suatu trauma yang besarnya melebihi kemampuan jaringan untuk menerima hingga menimbulkan luka yang dapat bersifat reversibel atau ireversibel.⁶⁷ Secara klinis, ulser tampak sebagai lesi tunggal dengan permukaan yang berwarna putih kekuningan, tepi eritematous, dan bentuk yang tergantung dari penyebab trauma, serta disertai rasa nyeri.^{15,67}

2.2.2 Gambaran Klinis

Gambaran klinis ulser traumatik akibat trauma mekanik bervariasi, sesuai dengan intensitas dan ukuran dari penyebabnya. Biasanya gambaran klinis ulser traumatik berupa lesi ulser tunggal yang ireguler. Bagian tengah ulser membentuk cekung berwarna putih atau kuning keabu-abuan dan dibatasi margin eritema. Permukaan ulser halus dan dilapisi pseudomembran, serta lunak saat palpasi. Ukuran ulser biasanya 1-8 mm, selain itu bentuk dan ukuran ulser juga dapat bervariasi tergantung pada penyebab trauma.^{68,69} Terkadang gambaran klinis lebih jelas dengan adanya edema atau proliferasi yang menyebabkan pembengkakan jaringan sekitarnya.²⁸ Lokasi ulser biasanya terdapat di bagian tepi lidah, mukosa bukal, mukosa dalam bibir, gingiva, dan bagian palatum.⁶⁸

Ulser traumatik secara klinis dapat dibedakan menjadi ulser akut dan kronis. Ulser akut biasanya terasa nyeri dan terdapat riwayat trauma. Bentuk ulser variatif, tergantung dari penyebabnya dan memiliki dasar putih kekuningan dibatasi margin eritema. Gambaran histopatologi ulser akut menunjukkan pada permukaan ulser terdapat jaringan fibrin dan neutrofil. Pada dasar ulser terdapat kapiler yang mengalami dilatasi dan jaringan granulasi. Regenerasi epitel dimulai dari margin ulser, dengan sel epitel yang berproliferasi bergerak diantara dasar jaringan granulasi dan *fibrin clot*. Gambaran klinis ulser kronis biasanya tidak nyeri atau adanya rasa nyeri yang ringan dan terkadang pasien tidak mengetahui penyebabnya. Permukaan ulser terlihat dasar putih kekuningan dan terdapat

indurasi pada bagian margin. Ulser kronis pada bagian dasarnya terdapat jaringan granulasi dan jaringan parut (fibrosis). Regenerasi epitel akan terhambat jika masih terdapat iritasi pada daerah tersebut.⁶⁹

2.2.3 Etiologi

Terdapat beberapa etiologi trauma yang menyebabkan ulser, yaitu mekanik, termal, dan kimiawi. Ulser traumatik disebabkan karena mekanik merupakan penyebab paling umum dari ulser traumatik. Paling sering terjadi karena tergigit, iritasi gigi tiruan yang tajam, dan terkena bagian gigi yang patah atau malposisi, sedangkan ulser akibat termal terjadi karena mengonsumsi makanan panas atau penggunaan bahan cetak termoplastik. Ulserasi akibat bahan kimia dapat terjadi karena prosedur dental, antara lain penggunaan etsa, bonding, formokresol, dan paraformaldehid. Ulserasi dapat juga terjadi akibat penggunaan kloroheksidine dan aspirin bubuk yang digunakan sendiri oleh pasien dengan cara mengaplikasikan obat tersebut ke dalam kavitas gigi.^{17,69}

2.2.4 Patogenesis

Perubahan gambaran klinis suatu ulser dapat diklasifikasikan menjadi 4 tahap perkembangan lesi, yaitu:

1. Tahap pertama adalah premonitori dari aspek simptomatik ditandai dengan sensasi nyeri atau rasa terbakar dan adanya kekasaran pada mukosa pada 24 jam pertama. Beberapa pasien mungkin tidak mengalami gejala-gejala ini.⁷⁰
2. Tahap kedua adalah pre-ulserasi, di mana tampak eritema, makula yang terlokalisasi dengan adanya elevasi dan konsistensi keras, disertai membran sirkular, eritematosa halo, dan rasa nyeri.⁷⁰
3. Tahap ketiga adalah tahap ulseratif, di mana terdapat membran nekrotik berwarna keputihan. Tahap ini terjadi pada hari pertama hingga ketiga. Terbentuk eksudat fibrin berwarna putih kekuningan pada dasar ulser, tampak adanya eritematosa halo dan lesi terbentuk seperti kawah. Pada tahap ini, ulser mencapai puncak perkembangan, lalu nyeri mulai mereda menjadi suatu sensasi tidak nyaman. Jaringan granulasi dapat diamati pada dasar ulser, yang

mendukung infiltrasi inflamasi campuran limfosit, histiosit, neutrofil, dan terkadang sel plasma.⁷⁰

4. Tahap penyembuhan terjadi dengan melibatkan aktivitas seluler, molekuler, biokimiawi, dan fisiologis yang menghasilkan penyembuhan jaringan.⁷⁰

2.2.5 Perawatan

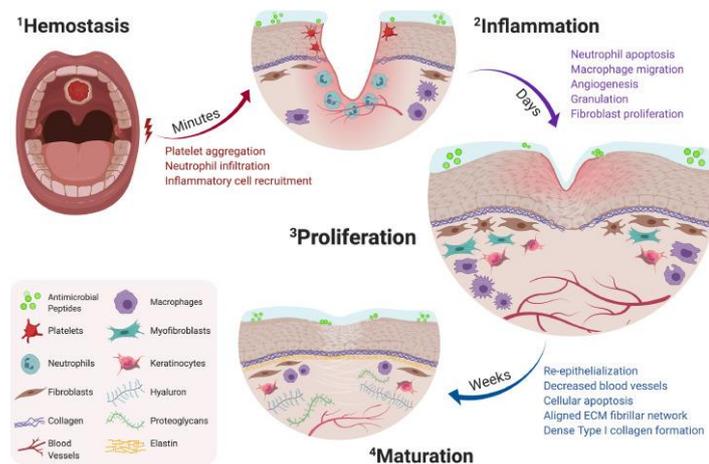
Ulser traumatik bukan termasuk penyakit yang berbahaya, akan tetapi dapat mengganggu kenyamanan penderitanya. Nyeri yang ditimbulkan bisa mengganggu fungsi mengunyah, berbicara, ataupun menelan. Ulser traumatik dapat sembuh dalam beberapa hari sampai dua minggu dengan menghilangkan faktor etiologi dan diberikan pengobatan yang bertujuan untuk mempercepat proses penyembuhan.¹⁶

Terapi pada ulser traumatik selama ini yang dilakukan bersifat simptomatik, bertujuan untuk menghilangkan rasa nyeri, mengurangi frekuensi rekurensi, dan mencegah terjadi infeksi sekunder. Pemilihan perawatan tergantung pada keparahan dan frekuensi ulser. Ulser traumatik yang parah dapat diberikan perawatan topikal atau secara sistemik.¹⁷ Penanganan ulser traumatik yang paling utama, yaitu menghilangkan penyebab trauma dan pemberian obat antiinflamasi, seperti kortikosteroid secara topikal, intralesional, serta anestetikum lokal. Ulser traumatik akan sembuh dalam 10-14 hari. Penyembuhan ulser dapat terjadi secara spontan, namun topikal steroid dapat membantu mempercepat penyembuhan dan mengurangi gejala inflamasi. Prinsip perawatan ulser traumatik, yaitu menghilangkan penyebabnya. *Triamcinolone acetonide* adalah kortikosteroid yang mempunyai efek untuk mengurangi tanda dan gejala inflamasi pada mukosa oral.^{68,69}

2.3 Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka adalah proses yang melibatkan respon seluler dan biokimia, baik secara lokal maupun sistemik dengan proses yang dinamis dan kompleks dari koordinasi serial termasuk koagulasi, inisiasi respon inflamasi akut segera setelah trauma, regenerasi, migrasi, proliferasi jaringan ikat dan sel parenkim, sintesis protein matriks ekstraselular, *remodelling* parenkim dan jaringan ikat, serta

deposisi kolagen.⁷¹ Penyembuhan luka terjadi dalam 4 fase, yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan maturasi atau *remodelling*.^{72,73} Fisiologi penyembuhan luka secara alami akan mengalami fase-fase seperti dibawah ini:



Gambar 2.4 Tahap penyembuhan luka⁷³

(Sumber: Toma AI, Fuller JM, Willett NJ, Goudy SL. Oral wound healing models and emerging regenerative therapies. *Translational Research*. 2021 Oct 1;236:20)

2.3.1 Tahap Hemostasis

Segera saat tubuh terluka, terjadi hemostasis untuk mengurangi perdarahan. Dalam beberapa detik, sistem imun diaktifkan sebagai akibat dari kerusakan endotelium pembuluh darah. *Extracellular matrix* (ECM) yang terpapar menyebabkan aktivasi trombosit lokal yang bersirkulasi yang akan menginisiasi fase hemostatik. Trombosit menghasilkan produk yang aktif secara biologis, seperti mediator vasoaktif dan pelepasan protease, sitokin, dan *growth factor* yang dimediasi sinyal kemotaktik. Terjadi konstriksi pembuluh darah untuk mencegah perdarahan, dan trombosit menempel membentuk *platelet plugs* yang diperkuat oleh polimerisasi fibrin untuk membuat *fibrin clot* dan menutup luka. *fibro-fibronectin clots* memberikan dukungan sebagai matriks ECM sementara dan menstimulasi sel-sel epitel dan fibroblas bermigrasi ke lokasi luka.⁷³

2.3.2 Tahap Inflamasi

Tujuan utama fase ini adalah menyingkirkan jaringan nekrosis dan mencegah kolonisasi maupun infeksi agen mikrobial patogen.⁷¹ Mengikuti fase hemostasis awal, luka segera mengalami infiltrasi inflamasi sebagai respons terhadap kemokin di lokasi cedera. Respon inflamasi memuncak pada 24 hingga 48 jam pasca cedera dan fase ini dapat berlangsung hingga seminggu. Pada fase inflamasi awal, sitokin lebih sedikit, pembuluh darah berkurang, dan pembentukan fibroblas lokal yang cepat di dasar luka. Untuk merombak matriks menjadi jaringan baru, pada fase inflamasi awal dilakukan pembuangan debris dan patogen yang dimediasi sel imun. Neutrofil adalah sel pertama yang bermigrasi ke lokasi luka untuk menghilangkan komponen ECM yang rusak dan mengeluarkan protease seperti *matrix metalloproteinase* (MMP). Kemudian, selama fase inflamasi awal neutrofil memulai sekresi sitokin dan *growth factor* untuk merekrut sel imun lain, termasuk monosit yang membantu memulai re-epitelisasi. Setelah dasar luka bebas dari mikroba, neutrofil menghilang melalui ekstrusi, apoptosis, dan fagositosis. Pada kasus penyembuhan luka yang berkepanjangan, neutrofil bertahan secara abnormal selama fase inflamasi yang berkepanjangan, menciptakan pengaturan luka kronis melalui produksi protease yang berkelanjutan.⁷³

Sekitar 48 hingga 72 jam pasca cedera, monosit bermigrasi ke luka dan berdiferensiasi menjadi makrofag, berfungsi sebagai tipe sel dominan selama fase inflamasi pada penyembuhan luka terutama melalui polarisasi makrofag M1 "pro-inflamasi". Makrofag mengeluarkan sitokin dan *growth factors*, seperti *fibroblast growth factor* (FGF), *platelet-derived growth factor* (PDGF), *epidermal growth factor* (EGF), dan *transforming growth factor-β* (TGF-β), interleukin-1 (IL-1), dan interleukin-6 (IL-6), yang mengatur migrasi sel keratinosit dan fibroblas ke dasar luka. Selama fase inflamasi akhir, makrofag memulai penyembuhan proliferasi melalui polarisasi makrofag M2 "anti-inflamasi" dan terus mengeluarkan sitokin regeneratif seperti interleukin-10 (IL-10). Makrofag M2 membantu meningkatkan sitokin "anti-inflamasi" endogen dan menurunkan regulasi sitokin "pro-inflamasi" yang sebelumnya disekresikan di dekat luka. Setelah penghilangan patogen yang

dimediasi sel imun, terjadi peningkatan permeabilitas pembuluh darah dan kebocoran transudat dari kapiler, yang mengarah ke fase proliferasi.⁷³

2.3.3 Tahap Proliferasi

Fase proliferasi dimulai beberapa hari setelah terluka hingga tiga minggu sebagai respon terhadap sitokin regeneratif dan *growth factors*. Selama tahap ini, re-epitelisasi mulai terjadi dari tepi luka. Pembentukan kembali jaringan pembuluh darah yang ada dan pembentukan pembuluh darah baru merupakan tanda keberhasilan penyembuhan luka. Angiogenesis adalah proses dimana pembuluh darah baru terbentuk dari jaringan pembuluh darah yang ada untuk mengembalikan perfusi jaringan, membangun mikrosirkulasi, dan meningkatkan oksigenasi untuk mendukung ikatan silang kolagen, dan maturasi luka. Salah satu regulator pro-angiogenik yang berkarakteristik baik adalah *vascular endothelial growth factor* (VEGF), yaitu sebuah protein yang merangsang pembentukan pembuluh darah dan membantu proliferasi, diferensiasi, dan migrasi sel endotel. Namun, beberapa skenario gangguan penyembuhan luka dapat terjadi karena ketidakseimbangan mediator angiogenik terkait dengan angiogenesis yang menyimpang.⁷³

Saat luka mengalami fase proliferasi, terjadi peningkatan kapiler di dekat tepi penyembuhan yang mengantarkan nutrisi dan sel-sel untuk menyembuhkan luka. Selain itu, ECM fibrin-fibronectin provisional yang dibentuk oleh *platelet plugs* sementara digantikan oleh stroma yang memiliki vaskularisasi tinggi, mengarah ke pembentukan jaringan granulasi. *Remodelling* jaringan granulasi terjadi oleh makrofag M2 yang menyediakan faktor pertumbuhan pro-regeneratif, seperti FGF, EGF, dan VEGF. Fibroblas bermigrasi ke matriks provisional dan merupakan bagian integral dari *remodelling* ECM. Sel-sel ini meletakkan protein matriks, termasuk kolagen dan fibronectin, untuk memberikan integritas struktural pada penyembuhan jaringan. Fibroblas yang bermigrasi akan berdiferensiasi menjadi miofibroblas, memulai proses kontraksi luka untuk mendukung penyembuhan tepi luka, kemudian mengarah ke fase maturasi penyembuhan luka.⁷³

2.3.4 Fase Maturasi (*Remodelling*)

Pada fase terakhir penyembuhan luka, perbaikan jaringan melewati fase *remodelling* dan maturasi yang dimulai sekitar tiga minggu dan dapat berlangsung hingga dua tahun pasca cedera. Fase ini bertujuan untuk mengoptimalkan kekuatan dan integritas struktural jaringan baru pengisi luka, pertumbuhan epitel, dan pembentukan jaringan parut.⁷¹ Aktivitas protease, khususnya MMP, membantu penyembuhan lebih lanjut selama fase maturasi dengan memberikan keseimbangan antara deposisi dan degradasi ECM. Namun, dalam kasus penyembuhan yang berkepanjangan, sitokin pro-inflamasi dapat menyebabkan peningkatan produksi MMP, menimbulkan ketidakseimbangan terhadap degradasi ECM yang berlebihan. Oleh karena itu, pengiriman protease inhibitor lokal membantu penyembuhan dengan mengatur ekspresi protease di lokasi luka dan menstimulasi *remodelling* ECM.⁷³

Selama maturasi, miofibroblas yang teraktivasi akan berhenti menyediakan matriks, dan jaringan granulasi mulai merombak luka secara bertahap kembali homeostasis. Sel-sel pada dasar luka akan berkurang karena sel-sel tersebut, seperti fibroblas dan makrofag mengalami apoptosis. ECM provisional sebelumnya bertransisi dari jaringan fibronektin yang longgar menjadi ikatan kolagen yang lebih besar dan padat. Jaringan pembuluh darah yang besar mulai dikurangi dan jaringan fibrilar ECM menjadi struktur yang lebih menyatu. Seiring waktu, sel-sel pada luka, seperti keratinosit dan makrofag terus merombak ECM permanen yang tersisa seiring dengan kembalinya jaringan yang pulih ke keadaan homeostasis.⁷³