

THESIS

**PENGARUH GEL EKSTRAK FLAVONOID DAUN BINJAI
(*Mangifera caesia*) TERHADAP KONTRIKSI PENUTUPAN
LUKA DAN KETEBALAN KERATIN PASCA PENCABUTAN
GIGI TIKUS WISTAR (*Rattus Norvegicus*)**

MUHAMMAD IRPAN HENDRAWAN



**PROGRAM MAGISTER ILMU KEDOKTERAN GIGI
PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

THESIS

**PENGARUH GEL EKSTRAK FLAVONOID DAUN BINJAI
(*Mangifera caesia*) TERHADAP KONTRIKSI PENUTUPAN
LUKA DAN KETEBALAN KERATIN PASCA PENCABUTAN
GIGI TIKUS WISTAR (*Rattus Norvegicus*)**

MUHAMMAD IRPAN HENDRAWAN



**PROGRAM MAGISTER ILMU KEDOKTERAN GIGI
PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

SEMINAR USULAN PENELITIAN

**PENGARUH GEL EKSTRAK FLAVONOID DAUN BINJAI
(*Mangifera caesia*) TERHADAP KONTRIKSI PENUTUPAN LUKA
DAN KETEBALAN KERATIN
(Studi *In Vivo* Luka Pencabutan Gigi
Tikus Wistar Jantan (*Rattus Norvegicus*))**

Disusun dan diajukan oleh:

MUHAMMAD IRPAN HENDRAWAN

Nomor pokok J012212005

MENYETUJUI

KOMISI PEMBIMBING

Pembimbing 1

Prof. Muhammad Ruslin, drg., M.Kes., Ph.D., Sp.BM.M(K)

NIP 197307022001121001

Pembimbing 2

Dr. Nurlindah Hamrun, drg.,
M.Kes

NIP 196805051999032001

Ketua Program Studi Magister Ilmu Kedokteran Gigi



drg. Fuad Husain Akbar, MARS, Ph.D

NIP 198550826201504001

THESIS

PENGARUH GEL EKSTRAK FLAVONOID DAUN BINJAI (*Mangifera caesia*) TERHADAP KONTRIKSI PENUTUPAN LUKA DAN KETEBALAN KERATIN
(Studi *In Vivo* Luka Pencabutan Gigi Tikus Wistar Jantan (*Rattus Norvegicus*))

Disusun dan diajukan oleh:

MUHAMMAD IRPAN HENDRAWAN

Nomor pokok J012212005

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis
pada tanggal Desember 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

MENYETUJUI

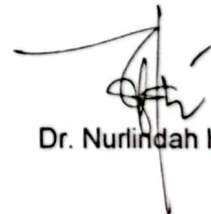
KOMISI PEMBIMBING



Prof. Muhammad Ruslin, drg., M.Kes., Ph.D., Sp.BM.M(K)
M.Kes

NIP 197307022001121001

Pembimbing 1



Dr. Nurlindah Hamrun, drg.,

NIP 196805051999032001

Pembimbing 2

Ketua Program Studi Magister Ilmu Kedokteran Gigi



drg. Fuad Husain Akbar, MARS, Ph.D

NIP 198550826201504001

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi



Irfan Sugianto, drg., M.Med.Ed., Ph.D

NIP 198102152008011009

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Muhammad Irpan Hendrawan

NIM : J012212005

Program studi : Magister Ilmu Kedokteran Gigi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Adapun bagian-bagian tertentu dalam penulisan tesis yang saya kutip dari hasil karya orang lain telah dituliskan dengan sumbernya secara jelas sesuai dengan norma, kaidah dan etika pedoman penulisan tesis.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Desember
2020 Yang menyatakan



Muhammad Irpan Hendrawan

PRAKATA

Puji dan syukur kehadiran Allah subhanahu wa ta'ala atas segala rahmat dan karunia-Nya, nikmat iman, kesehatan dan kekuatan yang tiada henti diberikan kepada hamba-Nya sehingga dapat menyelesaikan penulisan tesis ini. Salam dan sholawat kepada junjungan nabi besar kita, Rasulillah Muhammad shallallahu alaihi wasallam, Hamba Allah yang paling sempurna dan semoga kita senantiasa mengikuti jalan beliau. Perkenankan pula penulis menyampaikan rasa terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya untuk semua yang tidak pernah lelah ditengah kesibukannya dengan penuh kesabaran memberikan arahan, perhatian, motivasi, masukan dan dukungan moril yang sangat bermanfaat bagi penyempurnaan penyusunan dan penulisan tesis ini.

Rasa hormat dan terima kasih penulis sampaikan pula kepada:

1. Bapak Prof. Muhammad Ruslin, drg., M.Kes., Ph.D., Sp.BM.M(K), Ibu Dr. Nurlindah Hamrun, drg., M.Kes selaku pembimbing yang telah banyak memberikan masukan serta arahan dalam penyempurnaan penyusunan dan penulisan tesis.
2. Bapak Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc selaku Rektor Universitas Hasanuddin, Bapak Irfan Sugianto, drg., M.Med.Ed., Ph.D, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin, Bapak drg. Fuad Husain Akbar, MARS, Ph.D selaku Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Gigi, beserta seluruh tim pengajar pada Konsentrasi Bedah Mulut dan Maksilofasial yang telah memberikan ilmu dan bimbingan selama penulis mengikuti pendidikan.
3. Kepala Laboratorium Biokimia Fakultas kedokteran ULM serta para staf pegawai yang telah banyak membantu dalam pelaksanaan penelitian ini.
4. Kepala Rumah Umum Daerah Ulin Banjarmasin serta para staf pegawai bagian Patologi Anatomi, yang telah banyak membantu dalam pelaksanaan penelitian ini.
5. Teman-teman seperahu seperjuangan yang senantiasa memberikan semangat, motivasi, kerjasama, kebersamaan, keceriaan dan kenangan indah selama pendidikan dan dalam penyusunan tesis ini.

Teristimewa tesis ini ananda persembahkan kepada kedua orang tuaku yang terkasih dan tersayang Ayahanda H. Suparman S.Kep dan Ibunda Roosyaty atas segala doa, kasih sayang, dukungan dan semangat yang tak ternilai. Untuk Istri tercinta tempat berbagi susah dan senang drg. Elsa Ayu Amanda. Adik tercinta Ranita Amalia Larasaty, S.Farm., Apt yang selalu memberikan semangat. Kedua orang tua di tanah perantauan bapak Dr. drg. Irham Taufiqurrahman, M.Si.Med., Sp.B.M.M., Subsp.T.M.T.M.J. (K), FICS dan ibu drg. Isyana Erlita Sp.KG., M.H yang selalu saya repotkan dengan ikhlas meberi saya pijakan demi pijakan kehidupan. Keluarga besar H. Maksum Mukeri dan H. Entar Muhtar yang selalu mendoakan dan memberikan semangat. Penulis sadar bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan oleh karena itu, besar harapan penulis kepada pembaca atas kontribusinya baik berupa saran dan kritik yang sifatnya membangun demi kesempurnaan tesis ini. Akhirnya semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmat-Nya kepada kita semua dan apa yang disajikan dalam tesis ini dapat bermanfaat bagi kita semua, Aamiin.

Makassar, Desember 2023



Muhammad Irpan Hendrawan

ABSTRAK

MUHAMMAD IRPAN HENDRAWAN. Pengaruh Gel Ekstrak Flavonoid Daun Binjai (*Mangifera Caesia*) Terhadap Konstriksi Penutupan Luka Dan Ketebalan Keratin Pasca Pencabutan Gigi Tikus Wistar (*Rattus Norvegicus*) (dibimbing oleh **Muhammad Ruslin dan Nurlindah Hamrun**)

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian gel ekstrak flavonoid daun binjai (*mangifera caesia*) terhadap konstriksi penutupan luka dan ketebalan keratin pada luka socket pasca pencabutan gigi tikus wistar jantan (*Rattus Norvegicus*).

Penelitian ini menggunakan desain *post-test only with control group design* dimana 15 ekor *Rattus norvegicus* yang dilakukan pencabutan gigi dibagi dalam tiga kelompok: Kelompok tanpa perlakuan (kontrol), kelompok dengan pemberian gel ekstrak flavonoid daun binjai 15% dan kelompok dengan pemberian gel ekstrak flavonoid daun binjai 30%. Setiap kelompok dilakukan pengukuran konstriksi penutupan luka dengan metode *residual socket volume* (RSV) pada hari ke-3, hari ke-7 dan hari ke-14. Pengukuran ketebalan keratin pada hari ke-14 menggunakan pemeriksaan histopatologi pada jaringan luka pasca ekstraksi gigi yang diambil di hari terakhir. Uji statistik menggunakan One Way Anova dan uji post hoc.

Hasil penelitian didapatkan perbedaan signifikan konstriksi luka (*residual socket volume*) (nilai $p = 0,000$) pada hari ke-3, hari ke-7 dan hari ke-14 antar semua kelompok. Hasil penelitian ketebalan keratin pada hari ke-14 didapatkan perbedaan signifikan (nilai $p = 0,000$) antar semua kelompok. Sebagai kesimpulan, daun binjai (*Mangifera caesia*) memiliki efek antiinflamasi dan antioksidan sehingga mampu meningkatkan konstriksi luka dan ketebalan keratin.

Kata kunci: Binjai (*Mangifera caesia*), *Herbal medicine*, Flavonoid, Socket healing, *Residual Socket Volume*, Keratin

DAFTAR IS

| | |
|---|-------------|
| HALAMAN JUDUL | <i>i</i> |
| DAFTAR IS..... | <i>viii</i> |
| BAB I PENDAHULUAN | 1 |
| 1.1 Latar Belakang | 1 |
| 1.2 Rumusan Masalah..... | 3 |
| 1.3 Tujuan Penelitian..... | 3 |
| 1.3.1 Tujuan Umum | 3 |
| 1.3.2 Tujuan Khusus..... | 3 |
| 1.4 Manfaat Penelitian..... | 4 |
| 1.4.1 Manfaat Ilmiah | 4 |
| 1.4.2 Manfaat Aplikatif | 4 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA..... | 5 |
| 2.1 Five Level of Prevention Pencabutan Gigi | 5 |
| 2.2 Penyembuhan Luka Jaringan Lunak Pasca Pencabutan Gigi | 5 |
| 2.3 Pengobatan Tradisional dan Komplementer Dalam Perspektif Global | 5 |
| 2.3.1 Rekonstitusi | 6 |
| 2.3.2 Regenerasi..... | 6 |
| 2.3.3 Repair | 7 |
| 2.3.4 Inflammation and Repair..... | 11 |
| 2.4 Biokimia Penyembuhan Luka | 11 |
| 2.5 Faktor yang Mempengaruhi Penyembuhan Luka | 11 |
| 2.5.1 Faktor Lokal | 11 |
| 2.5.2 Faktor Sistemik | 12 |
| 2.6 Interaksi Epitel Mesenkimal dalam Penyembuhan..... | 13 |
| 2.7 Sel Keratinosit | 13 |
| 2.8 Binjai..... | 14 |
| 2.8.1 Manfaat Binjai..... | 14 |
| 2.9 Flavonoid | 15 |
| 2.10 Tikus Wistar (<i>Rattus norvegicus</i>)..... | 16 |
| BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS | |
| PENELITIAN..... | 17 |
| 3.1 Kerangka Teori..... | 17 |
| 3.2 Kerangka Konsep..... | 19 |
| 3.3 Penjelasan Kerangka Teori | 20 |
| 3.4 Hipotesis Penelitian | 22 |
| 3.5 Definisi Operasional | 22 |
| BAB IV METODE PENELITIAN | 25 |
| 4.1 Jenis Penelitian | 25 |
| 4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian | 25 |
| 4.3 Populasi dan Sampel | 25 |
| 4.3.1 Populasi | 25 |

| | | |
|---|---|--|
| 4.3.2 | Sampel penelitian | 25 |
| 4.3.3 | Kriteria Inklusi | 26 |
| 4.3.4 | Kriteria Eksklusi | 26 |
| 4.4 | Teknik Pengambilan Sampel..... | 26 |
| 4.5 | Besar Sampel..... | 26 |
| 4.6 | Alat dan bahan Penelitian | 27 |
| 4.7 | Cara Kerja Penelitian | 27 |
| 4.7.1 | Tahap persiapan tikus | 29 |
| 4.7.2 | Penentuan konsentrasi gel | Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan. |
| 4.7.3 | Pembuatan Ekstrak Daun Binjai | 27 |
| 4.7.4 | Penyimpanan Ekstrak Gel Daun Binjai | Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan. |
| 4.7.5 | Pembuatan Luka Pencabutan gigi Tikus Wistar | 29 |
| 4.7.6 | Perlakuan Hewan..... | 30 |
| 4.7.7 | Aplikasi Ekstrak Gel Daun Binjai Pada Hewan Coba | 30 |
| 4.7.8 | Pengukuran Luka..... | 30 |
| 4.7.9 | Residual Socket Volume (RSV)..... | 31 |
| 4.7.10 | Tikus Dikorbankan | Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan. |
| 4.7.11 | Pengambilan Jaringan | 31 |
| 4.7.12 | Penanganan Hewan Coba Setelah Pengambilan Jaringan..... | 32 |
| 4.7.13 | Pembuatan Preparat..... | 32 |
| 4.7.14 | Pewarnaan Haematoxyllin Eosin (HE)..... | 33 |
| 4.7.15 | Pewarnaan Haematoxyllin Eosin (HE)..... | 33 |
| 4.7.16 | Pengamatan Sediaan Histopatologi | 34 |
| 4.8 | Prosedur Pengambilan dan Pengumpulan Data | 34 |
| 4.9 | Etika Penelitian..... | 34 |
| 4.10 | Cara Pengolahan Data dan Analisis Data | 34 |
| 4.11 | Alur Penelitian | 36 |
| BAB V HASIL | | 37 |
| 5.1 | Kelaikan Etik (Ethical Clearance) | 37 |
| 5.2 | Data Penelitian | 37 |
| 5.3 | Analisis dan Hasil Penelitian | 40 |
| BAB VI PEMBAHASAN..... | | 42 |
| BAB VII SIMPULAN, SARAN DAN PENUTUP | | 46 |
| 7.1 | Kesimpulan | 46 |
| 7.2 | Saran | 46 |
| DAFTAR PUSTAKA | | 47 |

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Luka setelah pencabutan gigi pada prosesus alveolaris berupa soket yang terbuka akan direspon oleh tubuh melalui proses penyembuhan luka. Umumnya luka pasca pencabutan gigi dapat sembuh dengan sendirinya sebagai bentuk respon tubuh terhadap jaringan yang rusak, tetapi jika terjadi komplikasi akan dapat menghambat proses penyembuhan luka (Cho et al., 2021; Cohen & Cohen-Lévy, 2014).

Proses penyembuhan luka didalam rongga mulut pada prinsipnya sama dengan proses penyembuhan luka pada bagian tubuh yang lain. Proses penyembuhan luka dikelompokkan menjadi tiga fase yang berbeda, yaitu fase inflamasi, fase proliferasi dan fase maturasi. Fase inflamasi terjadi pada awal kejadian luka hingga hari ke-3 atau hari ke-5. Fase proliferasi terjadi mulai dari hari ke-2 sampai hari ke-24. Fase ini ditandai dengan reepitelisasi, proliferasi fibroblas dan angiogenesis (Sorongan & Siagian, 2015).

Penyembuhan jaringan lunak dimulai dengan fase inflamasi yaitu blood clott akan menyumbat pembuluh darah yang terputus untuk menghentikan pendarahan, proses ini dinamakan haemostasis. Pada fase inflamasi daerah luka juga akan didominasi oleh sel radang yaitu neutrofil dan makrofag yang memiliki fungsi fagositosis. Fase proliferasi ditandai dengan makrofag, pembuluh darah baru dan fibroblas yang akan membentuk jaringan granulasi dan terjadi proliferasi fibroblas yang akan mensintesis kolagen untuk pembentukan jaringan baru, pembentukan pembuluh darah yang terus berlanjut dan proses epitelisasi yang akan menutup area luka, semakin cepat proses epitelisasi semakin cepat luka tertutup sehingga mempercepat penyembuhan luka ditandai dengan terbentuknya lapisan epitel terkahir yaitu keratin (Primadina et al., 2019; Zakaria et al., 2021).

Alam telah menyediakan sumber bahan obat selama ribuan tahun dan sejumlah besar obat modern telah diisolasi dari sumber alami. Pemanfaatan tanaman obat dapat diambil dalam bentuk sederhana yaitu bagian tumbuhan langsung maupun dalam bentuk kompleks seperti bentuk

ekstrak kasar atau campuran. Saat ini, sejumlah besar obat-obatan yang berasal dari tanaman mulai dikembangkan. Rahayu *et al* (2020) dalam penelitiannya tentang penggunaan pengobatan herbal di Indonesia dengan sampel sebanyak 634 responden berpartisipasi dalam survei menyatakan bahwa 68% sampel menggunakan pengobatan herbal dalam perawatan kesehatan. Penggunaan obat tradisional di Indonesia memiliki angka lebih kecil dibandingkan dengan negara-negara lain seperti Cina, Korea dan India yang telah mengintegrasikan pengobatan tradisional kedalam sistem pelayanan kesehatan. Salah satu alasan adalah karena kurangnya riset yang menjadi bukti ilmiah mengenai khasiat dan keamanan obat tradisional (Ebrahimpour *et al.*, 2020; Rahayu *et al.*, 2020; Shaito *et al.*, 2020).

Salah satu tanaman dengan manfaat sebagai bahan herbal adalah Binjai (*Mangifera caesia*) yang merupakan tumbuhan endemik yang asal dan tersebar merata di daerah Kalimantan Selatan. Kemudahan mendapatkan bahan baku menjadi sebuah kekuatan dan potensi dalam mendukung hilirisasi produk dan dikembangkan meluas dengan melibatkan sektor industri bila dikemudian hari daun binjai terbukti dapat berperan sebagai terapi adjuvan untuk terapi penyembuhan luka socket pasca pencabutan gigi. Menurut penelitian Rosita *et al.*, (2017), daun Binjai mengandung senyawa flavonoid sebanyak 78,1 µg/mg sehingga memiliki sifat antiinflamasi dan antioksidan yang mampu mempercepat proliferasi sel. Flavonoid berperan terhadap peningkatan kontraksi dan epitelisasi luka serta meningkatkan kecepatan reepitelisasi (Luthfi *et al.*, 2020; Rosita *et al.*, 2017).

Penelitian tentang penyembuhan luka telah banyak dilakukan seperti Nabilah *et al.*, (2021) membandingkan gel ekstrak ramania dan binjai terhadap kepadatan kolagen, Dwiyanti *et al.*, (2020) melihat efektivitas gel ekstrak binjai terhadap jumlah neutrophil pada penyembuhan luka, Damayanti *et al.*, (2021) efektivitas gel ekstrak binjai terhadap kepadatan serat kolagen, tetapi belum ada penelitian pengaruh gel ekstrak flavonoid daun binjai secara topikal terhadap kontriksi luka dan kadar keratin pada socket pasca pencabutan gigi. Berdasarkan uraian tersebut, maka peneliti ingin melakukan penelitian tentang pengaruh gel ekstrak daun binjai (*Mangifera caesia*) dengan konsentrasi 15% dan 30% terhadap kontriksi luka pada hari ke-3, 7 dan 14 dan kadar keratin pada hari ke-14 pada socket pasca pencabutan gigi tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Apakah senyawa flavonoid dapat diekstrak dari daun Binjai (*Mangifera caesia*)
2. Apakah gel ekstrak flavonoid daun binjai (*Mangifera caesia*) 15% dan 30% dapat digunakan untuk mempercepat proses kontriksi luka socket pasca pencabutan gigi tikus wistar
3. Apakah gel ekstrak flavonoid daun binjai (*Mangifera caesia*) 15% dan 30% dapat meningkatkan ketebalan keratin pada proses penyembuhan luka socket pasca pencabutan gigi tikus wistar

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh gel ekstrak flavonoid daun Binjai (*Mangifera caesia*) untuk penyembuhan luka socket pasca pencabutan gigi tikus wistar.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis kontriksi luka socket pasca pencabutan gigi tikus wistar yang diberikan gel ekstrak flavonoid daun binjai (*Mangifera caesia*) 15% dan 30%
2. Menganalisis ketebalan keratin luka socket pasca pencabutan gigi tikus wistar yang diberikan gel ekstrak flavonoid daun binjai (*Mangifera caesia*) 15% dan 30%

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Ilmiah

1. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi pembelajaran serta wawasan untuk kemajuan pengetahuan dibidang kedokteran gigi
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan referensi penelitian selanjutnya mengenai efek pemanfaatan daun Binjai (*Mangifera caesia*) untuk penyembuhan luka

1.4.2 Manfaat Aplikatif

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai pemanfaatan sumber daya tumbuhan yang banyak ditemui di Kalimantan Selatan yaitu daun binjai yang dapat digunakan sebagai gel ekstrak daun binjai untuk terapi adjuvan terhadap penyembuhan luka.
2. Memberikan bukti empiris kepada pemerintah daerah maupun pusat tentang manfaat tanaman Binjai (*Mangifera caesia*) sebagai salah satu sumber kearifan lokal
3. Hasil penelitian dapat dijadikan sebagai salah satu sumber informasi mengenai manfaat tanaman Binjai (*Mangifera caesia*) bagi Dinas Kehutanan dan Dinas Lingkungan Hidup serta menjadikan pohon Binjai (*Mangifera caesia*) sebagai salah satu budidaya unggulan dalam pemanfaatan sumber daya alam Kalimantan Selatan yang dapat digunakan sebagai alternatif dalam penyembuhan luka

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Pencabutan Gigi

Pencabutan gigi merupakan tindakan yang sering dilakukan oleh dokter gigi. Tindakan ini akan meninggalkan kerusakan jaringan keras maupun jaringan lunak. Selain itu, juga akan muncul beberapa komplikasi seperti pendarahan, pembengkakan, *dry socket* dan rasa sakit. Jaringan yang terluka akibat pencabutan gigi akan mengalami proses penyembuhan luka. Jaringan lunak yang mengalami penyembuhan terdiri dari jaringan ikat gingiva dan jaringan epitel. Sedangkan jaringan keras yang mengalami penyembuhan yaitu jaringan tulang alveolar. Pencabutan gigi biasanya dilakukan pada gigi yang rusak karena infeksi bakteri, trauma, perawatan ortodontik maupun gigi impaksi. Pencabutan gigi yang ideal yaitu pencabutan tanpa menimbulkan rasa sakit dengan trauma sekecil mungkin dan tidak terjadi komplikasi (Luthfi *et al.*, 2020; Sa'diyah *et al.*, 2020).

2.2 Penyembuhan Luka Jaringan Lunak Pasca Pencabutan Gigi

Tindakan pencabutan gigi mengakibatkan trauma atau luka pada jaringan disekitarnya. Jaringan yang terluka akibat pencabutan gigi akan mengalami proses penyembuhan luka. Jaringan lunak yang mengalami penyembuhan terdiri dari jaringan ikat gingiva dan jaringan epitel. Sedangkan jaringan keras yang mengalami penyembuhan yaitu jaringan tulang alveolar. Penyembuhan luka merupakan mekanisme tubuh untuk memperbaiki fungsi dan mengembalikan jaringan tubuh yang rusak (Hartono *et al.*, 2015; Stumbras *et al.*, 2019).

2.3 Pengobatan *Tradisional* dan Komplementer Dalam Perspektif Global

Penyembuhan luka merupakan proses yang kompleks yang mencakup rangkaian kejadian seluler dan biokimia untuk mengembalikan integritas jaringan setelah cedera. Setiap fase penyembuhan dikendalikan

oleh zat aktif biologis yang disebut faktor pertumbuhan. Pengetahuan dasar tentang prinsip biologis patologi dasar proses penyembuhan luka penting kita pahami sebelum memberikan intervensi penatalaksanaan luka secara lokal (Gonzalez *et al.*, 2016; Primadina *et al.*, 2019).

Kategori penyembuhan luka terdiri atas penyembuhan primer dan penyembuhan sekunder. Penyembuhan luka primer terlihat pada luka sayatan yang tajam dengan kedua sisi bertautan. Pada penyembuhan jenis ini reaksi peradangannya minimal. Makrofag dengan cepat membersihkan sejumlah kecil kotoran mulai hari kedua dan seterusnya. Jaringan granulasi terlihat melibatkan gumpalan kecil dan mengaturnya. Sementara itu, epitel mulai bermigrasi dan regenerasi dimulai pada sel basal. Dalam waktu sekitar 48 jam, epidermis menutupi permukaan kasar sepenuhnya. Pada penyembuhan sekunder terjadi pada luka dengan sisi tidak saling bertaut. Pada penyembuhan jenis ini terdapat lebih banyak inflamasi, lebih banyak pembentukan jaringan granulasi dan lebih banyak pembentukan parut (Childs, 2017; Prasetyono, 2009).

2.3.1 Rekonstitusi

Rekonstitusi mengacu pada proses penggantian jaringan atau bagian yang hilang dengan replika yang tepat lengkap dalam desain hingga detail terakhir. Sel-sel yang bertahan hidup, yang merupakan sel-sel yang berdiferensiasi, kembali ke tipe sel primitif (de-diferensiasi) dan menjadi stroma edematous yang menyerupai mesenkim primitif embrio. Sel-sel dalam massa ini, yang disebut blastema, membelah dan berdiferensiasi secara terkoordinasi sehingga jaringan terakhir direproduksi secara akurat. Rekonstitusi dimungkinkan pada hewan tingkat rendah; pada manusia hanya mungkin terjadi pada organ hati, ginjal, dan jaringan pankreas (Vachhrajani & Khakhkhar, 2020).

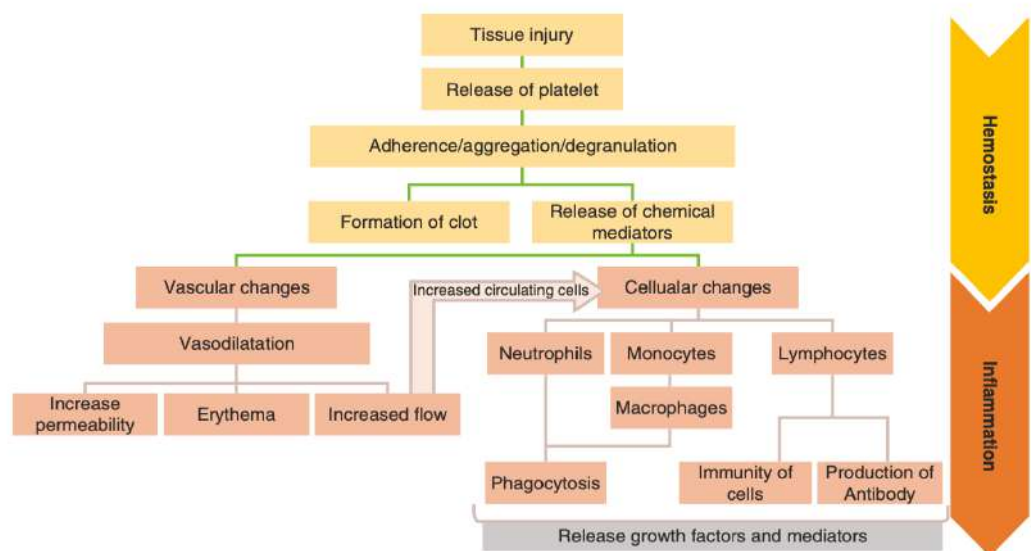
2.3.2 Regenerasi

Pada manusia dan hewan tingkat tinggi, rekonstruksi jaringan yang hilang dilakukan melalui proses regenerasi. Regenerasi menyiratkan pemulihan lengkap arsitektur jaringan yang sudah ada sebelumnya dan semua elemen seluler tanpa adanya pembentukan bekas luka. Ini adalah

penggantian sel-sel yang hilang dengan sel-sel dari jenisnya sendiri yang diproduksi oleh sel yang masih dalam kondisi baik dari jenis yang sama. Regenerasi melibatkan satu jenis sel dan de-diferensiasi tidak ada dalam proses ini (Vachhrajani & Khakhkhar, 2020; Vibert *et al.*, 2018).

2.3.3 Repair

Repair atau diistilahkan “to prepare again” adalah proses penggantian jaringan yang hilang dengan sel dan jaringan sejenis (regenerasi) atau lebih sering dengan sel dan jaringan berbeda serta jenis yang lebih sederhana. Pada tahap *repair* terdiri dari pembentukan *cloth* dan *crust*, eliminasi debris, pembentukan jaringan granulasi, *organization* dan reepitelisasi (Nourian Dehkordi *et al.*, 2019; Vachhrajani & Khakhkhar, 2020).



Gambar 2. 1 *Repair of Soft Tissue Wound Healing* (Vachhrajani & Khakhkhar, 2020)

2.3.3.1 Pembentukan *Cloth* dan *Crust*

Segera setelah luka terjadi gumpalan darah dan gumpalan getah bening menumpuk yang menyatukan tepi luka. Ini berfungsi sebagai penghalang mekanis terhadap bakteri dari luar. Gumpalan fibrin menyediakan perancah neutrofil, monosit, fibroblas, dan sel endotel. Neutrofil pertama tiba dalam 24 jam dan pelepasan prostaglandin berpengaruh pada kehadirannya (Vachhrajani & Khakhkhar, 2020).

2.3.3.2 Eliminasi Debris

Monosit menginvasi dan berdiferensiasi menjadi makrofag. Migrasi monosit terjadi dalam 48-96 jam setelah cedera. Makrofag diaktifkan oleh faktor pertumbuhan dari trombosit. Mereka melakukan fagositosis dan menghasilkan oksida nitrat, oksigen dan peroksida. Peradangan memisahkan *slough* dari jaringan hidup. Neutrofil dan makrofag berkumpul di tepi *slough* dan juga menginvasi bekuan. Enzim dari sel-sel ini dan dari sel-sel jaringan mati melunakkan bekuan dan pengelupasan. Sejumlah kecil *slough* dapat dihilangkan seluruhnya dengan pencairan enzimatis dan fagositosis. Kedua langkah ini merupakan fase *lag* penyembuhan (C. Shi & Pamer, 2011; Vachhrajani & Khakhkhar, 2020).

2.3.3.3 Pembentukan Jaringan Granulasi

(a) Vaskularisasi

Sel-sel endotel menginvasi, bermigrasi dan berkembang biak dalam bekuan. Tunas vaskular padat menginvasi bekuan dari semua sisi. Vaskular beranastomosis atau menghubungkan dirinya ke kapiler yang masih berfungsi. Terdapat pembentukan pleksus kapiler pada jaringan granulasi. Produksi aktivator enzim plasminogen degradasi membantu kapiler untuk masuk ke dalam matriks. Dalam beberapa jam setelah pembentukannya, kuncup padat mengembangkan lumina dan darah mengalir melaluinya. Ini

disebut angiogenesis. Angiogenesis dapat dipicu oleh faktor sitokin dan Hageman yang larut (Vachhrajani & Khakhkhar, 2020; Wang *et al.*, 2022).

(b) Proliferasi fibroblas

Proliferasi fibroblas adalah bagian terpenting dari proses penyembuhan. Fibroblas berproliferasi secara bersamaan dengan sel endotel dan menginvasi gumpalan pada waktu yang sama dengan sel endotel. Matriks fibrin digantikan oleh matriks baru yang kaya akan kolagen. Fibroblas memproduksi dan melepaskan proteoglikan dan glikosaminoglikan. Setelah matriks kolagen yang cukup telah disimpan di luka, fibroblas akan berhenti memproduksi kolagen (Addis *et al.*, 2020).

Selama beberapa hari pertama ruang antar sel penuh dengan cairan berprotein. Kemudian menjadi seperti agar-agar dan menunjukkan peningkatan jumlah mukopolisakarida. Serat interselular diletakkan dalam cairan luka dan konsentrasi mukopolisakarida mulai menurun. Pada awalnya serabut kolagen berjalan paralel tetapi segera susunannya diubah modelnya agar sesuai dengan tekanan mekanis lokal (Vachhrajani & Khakhkhar, 2020).

2.3.3.4 Organization

Gumpalan secara bertahap digantikan oleh kapiler dan fibroblas yang baru terbentuk. Proses ini dikenal sebagai *Organization*. Jaringan baru ini dikenal sebagai jaringan granulasi karena tampak seperti butiran merah muda yang menonjol di dasar luka. Secara mikroskopis, butiran ini menunjukkan kapiler, fibroblas dan leukosit yang baru terbentuk. Jaringan granulasi minimal struktur saraf sehingga tidak sensitif. Ini juga resisten terhadap infeksi karena makrofag hadir di celahnya. Karena semakin banyak serat kolagen yang terbentuk, jaringan granulasi menjadi kekurangan jumlah seluler dan vaskular. Konversi jaringan

granulasi menjadi jaringan parut fibrosa dikenal sebagai *cicatrizacion* (Reinke & Sorg, 2012; Vachhrajani & Khakhkhar, 2020).

2.3.3.5 Kontriksi Luka

Kontriksi luka adalah proses penyusutan area luka. Pada awalnya 3-4 hari luka memiliki kekuatan tarik yang kecil karena *cloth* tunggal menahan tepi luka. Setelah itu hingga 21 hari kemudian kekuatan tarik meningkat dengan cepat seiring dengan peningkatan deposisi kolagen. Kondisi ini dipengaruhi oleh berbagai faktor diantaranya pengeringan luka, kontraksi jaringan granulasi, kontraksi dermis. Sel *eosinophilic stellate* yang ditemukan pada luka fase awal atau yang para ahli disebut "*modified fibroblasts*" sebenarnya adalah myofibroblast. Sel-sel ini berperilaku sebagai otot biasa dan menghasilkan kekuatan kontraksi. Teori lain menunjukkan bahwa penggerak semua fibroblas mengarah pada reorganisasi matriks dan karenanya kontraksi (Banerjee *et al.*, 2021; Vachhrajani & Khakhkhar, 2020).

2.3.3.6 Epitelisasi

Sel epitel stratum korneum dan stratum granulosum dari tepi luka menjadi rata, memanjang dan mulai bermigrasi sebagai lembaran yang terus menerus. Beberapa peneliti menggambarkan lembaran itu sebagai syncitium homogen dengan banyak inti gelap. Pergerakan amoeboid dari sel epitel dan atau pengurangan intensitas adhesi sel yang saling menguntungkan mungkin merupakan mekanisme yang mendasari migrasi sel. Epitel yang baru terbentuk hanya setebal satu atau dua lapis; itu menjadi bertingkat & keratinisasi terjadi kemudian. Stratifikasi dihasilkan oleh cara baru aktivitas mitosis di epitel yang beregenerasi. Re-epitelisasi mewakili urutan langkah-langkah yang melibatkan mobilisasi, migrasi, mitosis dan diferensiasi seluler sel epitel (Rousselle *et al.*, 2019; Vachhrajani & Khakhkhar, 2020).

2.3.4 Inflammation and Repair

Proses inflamasi dan *repair* Dengan demikian fenomena perbaikan tumpang tindih dengan fenomena peradangan. Peradangan adalah respon di mana sel-sel yang berpartisipasi sebagian besar adalah fagosit; dalam perbaikan sel adalah fibroblas dan sel endotel (Soliman & Barreda, 2023).

2.4 Biokimia Penyembuhan Luka

Fase Pertama dalam proses penyembuhan luka diistilahkan dengan *lag phase*. Pada proses ini terdapat peningkatan kandungan heksosamin pada cairan luka, peningkatan gamma globulin, protein yang mengandung metionin, asam amino seperti glisin, lusin dan prolin. Ini berarti pada fase ini *mucopolysaccharides* dan prekursor protein larut kolagen terakumulasi di luka (Reinke & Sorg, 2012).

Pada fase kedua adalah proses dimana terjadinya pembentukan kolagen, protein yang mengandung sistein menumpuk dan konsentrasi Hexosamine turun. Karena asam amino hidroksi prolin ditemukan secara eksklusif dalam kolagen, kandungan hidroksil prolin pada luka diambil sebagai indeks kandungan kolagen pada luka (Chen *et al.*, 2012; Vachhrajani & Khakhkhar, 2020).

2.5 Faktor yang Mempengaruhi Penyembuhan Luka

2.5.1 Faktor Lokal

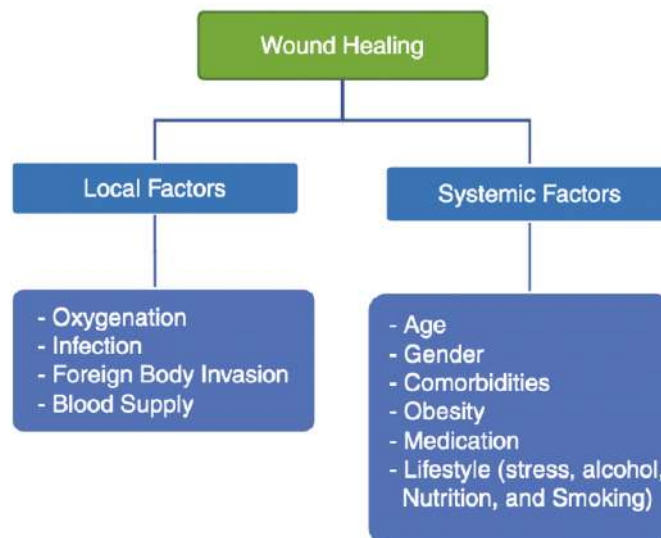
Faktor lokal yang memperlambat penyembuhan luka adalah infeksi, pergerakan sendi di sekitarnya, berkurangnya suplai darah dan adanya benda asing serta jaringan mati. Pengikisan yang salah, perban yang sangat ketat terutama pada insufisiensi vaskular, penurunan aliran balik vena, penggunaan obat lokal iritan yang berlebihan, edema, semua faktor ini juga mengganggu penyembuhan (gambar 2) (Dissemond *et al.*, 2016).

Hipoksia luka menyebabkan berkurangnya aktivitas antimikroba, berkurangnya metabolisme dan proliferasi sel, berkurangnya angiogenesis. Peningkatan suplai oksigen ke luka meningkatkan

produksi kolagen dan kekuatan tariknya. Karena gangguan pembuluh darah dan konsumsi oksigen yang tinggi oleh sel-sel yang aktif secara metabolik, lingkungan mikro dari luka awal kehabisan oksigen dan cukup hipoksia. Hipoksia sementara setelah cedera memicu penyembuhan luka tetapi hipoksia yang berkepanjangan atau kronis menunda penyembuhan luka (Krock *et al.*, 2011; Vachhrajani & Khakhkhar, 2020).

2.5.2 Faktor Sistemik

Stres menghasilkan deregulasi sistem kekebalan tubuh dan dengan demikian menunda penyembuhan. Hormon seks juga penting, dibandingkan dengan wanita usia lanjut, pria usia lanjut telah terbukti terjadi *delayed healing* luka akut. Gangguan penyembuhan hereditas, gangguan liver, uremia, obesitas, penggunaan obat-obatan seperti glukokortikoid, NSAID dan obat kemoterapi, insufisiensi vena serta nikotin semua ini mempengaruhi penyembuhan luka. Fungsi jantung yang buruk dan hipoproteinemia juga mengganggu penyembuhan luka seperti diilustrasikan pada gambar 2.2 (Vachhrajani & Khakhkhar, 2020).



Gambar 2. 2 *Factors Influencing Healing of Wounds* (Vachhrajani & Khakhkhar, 2020)

2.6 Interaksi Epitel Mesenkimal dalam Penyembuhan

Sel epitel saling menempel dengan kuat, membentuk lapisan-lapisan di mana polaritas basoapikal dapat diamati. Sel-sel mesenchymal tidak terpolarisasi dan mampu bergerak, sebagai sel individual karena hilangnya koneksi antar sel (Gonzalez *et al.*, 2016; J. Shi *et al.*, 2018).

Salah satu sel epitel yang berperan dalam penyembuhan luka adalah fibroblast keratinosit. Keratinosit merangsang fibroblas untuk mensintesis faktor pertumbuhan yang kembali merangsang proliferasi keratinosit. Dalam mekanisme ini TGF- β memainkan peran utama. Pada tahap pertengahan dan akhir penyembuhan luka, interaksi antara keratinosit dengan fibroblas mengubah lingkungan mikro dari tahap jaringan inflamasi menjadi jaringan granulasi (Gonzalez *et al.*, 2016; Vachhrajani & Khakhkhar, 2020).

2.7 Sel Keratinosit

Sebagai jenis sel paling dominan yang menyusun epidermis, keratinosit memainkan banyak peran penting untuk perbaikan kulit. Mereka adalah pelaksana dari proses re-epitelisasi, dimana keratinosit bermigrasi, melakukan pembelahan sel dan berdiferensiasi untuk mengembalikan fungsi *barrier* epidermis. Transisi dari keadaan seluler keratinosit yang berbeda ini dimodulasi oleh berbagai isyarat lingkungan mikro luka, termasuk faktor pertumbuhan, sitokin, kemokin dan matriks metaloproteinase (MMPs) (Mishra, 2023; Piipponen *et al.*, 2020).

Keratinosit berpartisipasi dalam proses kontraksi luka bersama dengan fibroblas. Minat penelitian tentang pentingnya sel struktural untuk kekebalan nonhematopoietik dewasa ini meningkat. Sehubungan dengan hal ini, keratinosit telah mendapatkan perhatian karena kontribusi aktifnya terhadap respon imun inang dalam penyembuhan luka kulit. Keratinosit mengekspresikan berbagai gen kekebalan yang diaktifkan oleh cedera itu sendiri atau bersama dengan patogen eksternal. Sitokin yang diturunkan dari keratinosit, kemokin, peptida antimikroba (AMP), dan vesikel ekstraseluler memediasi interaksi ekstensif antara keratinosit dan sel imun hematopoietik proses inilah yang memainkan peran penting dalam mendorong penyembuhan luka. (Mestrallet *et al.*, 2021; Vachhrajani & Khakhkhar, 2020)

2.8 Binjai

Binjai merupakan salah satu tanaman khas Kalimantan Selatan dimana buahnya dimanfaatkan sebagai sumber konsumsi atau digunakan sebagai bahan masak. Distribusi alami binjai adalah di pulau Kalimantan, Sumatera, dan semenanjung Malaysia. Budidaya tanaman binjai telah meluas ke Bali, Jawa, Thailand, dan Filipina. Tanaman binjai (*Mangifera caesia*) masuk dalam genus *Mangifera* dan famili *Anarcadiaceae* yang termasuk dalam *kingdom Plantae* (Dwidhanti *et al.*, 2018; Lim, 2016).

Binjai tergolong dalam genus yang sama dengan mangga (*Mangifera indica*) ditandai dengan pohonnya yang mirip dengan buah yang menghasilkan rasa asam dan manis. Memiliki daun terkesan mengkilap dengan panjang rata-rata 7 sampai 30 cm dan lebar 3 sampai 10 cm. Buah binjai memiliki bentuk bulat memanjang dengan kulit tipis berwarna pucat kecoklatan, hijau atau putih tergantung tingkat kematangan (Dwidhanti *et al.*, 2018; Lim, 2016).

2.8.1 Manfaat Binjai

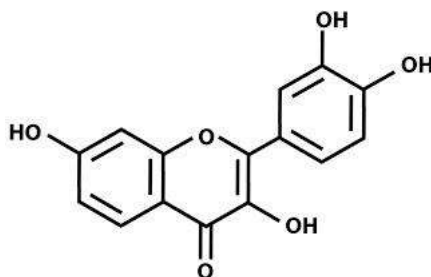
Karena memiliki kekerabatan yang dekat dengan Mangga kandungan metabolit sekunder yang ada pada Binjai mirip yaitu terdapat flavonoid pada semua bagian terutama pada daun, biji, dan batangnya, metabolit sekunder lainnya berupa saponin pada daun dan kulit, serta tanin pada biji dan kulit batangnya (Rosita dkk, 2017). Kandungan Flavonoid menjadikan tanaman ini memiliki potensi sebagai agen antiinflamasi dalam penyembuhan luka (Syafarina, 2017). Saponin berfungsi sebagai antioksidan dan antiinflamasi (Gunawan, 2018). Dwidhanti (2018) dalam penelitiannya menyebutkan *Inhibitory Concentration 50* (IC₅₀) ekstrak daun binjai secara *in vitro* didapatkan 2498.48 µg/mL dengan *lower level* 1715.843 µg/mL dan *upper level* 4131.846 µg/mL. Nufus (2019) dalam penelitiannya menyebutkan tanaman binjai juga dapat berfungsi sebagai antibakteri *Staphylococcus aureus* dan *Streptococcus pyogenes* (Dwidhanti *et al.*, 2018; Gunawan, 2018; Nufus *et al.*, 2019; Rosita *et al.*, 2017; Syafarina, 2017).



Gambar 2. 3 Tanaman Binjai (Dokumentasi pribadi)

2.9 Flavonoid

Flavonoid merupakan suatu kelompok fenol yang terbesar yang ditemukan di alam. Flavonoid merupakan senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada semua bagian tumbuhan hijau (seperti akar, daun, kulit kayu, benang sari, bunga, buah dan biji buah), kecuali pada alga. Zat ini mempunyai kerangka dasar karbon yang terdiri dari 15 atom karbon, dimana 2 cincin benzene A dan B (C₆) terikat pada suatu rantai propan C(C₃) sehingga membentuk susunan C₆-C₃-C₆ (Gambar 2.2). Susunan struktur flavonoid menghasilkan tiga jenis struktur, yaitu flavonoid atau 1,3-diarilpropan, isoflavonoid atau 1,2-diarilpropan dan neoflavonoid atau 1,1-diarilpropan (Iqbal *et al.*, 2016; Roy *et al.*, 2022).



Gambar 2. 4 Kerangka C₆-C₃-C₆

Berdasarkan strukturnya flavonoid digolongkan dalam enam kelompok antara lain aglikon, flavonoid-Cglikosida, flavonoid-O-glikosida, biflavonoid, flavonoid sulfat dan aglikon. Berdasarkan fungsi fisiologisnya flavonoid dikelompokkan menjadi tiga, yaitu antosianin, flavonol dan flavon dan isoflavone (Rahman *et al.*, 2017).

Penelitian farmakologi terhadap senyawa flavonoid memperlihatkan aktivitas seperti antifungi, antihistamin, antihipertensi, antivirus, antiradikal, antioksidan, antibakteri dan antiinflamasi (Mulyawan dkk, 2018). Flavonoid sebagai salah satu senyawa yang bekerja sebagai antioksidan di dalam tubuh memiliki sifat sebagai penangkap radikal bebas (Mustamin dkk, 2015). Mekanisme flavonoid sebagai antioksidan secara langsung dengan mendonorkan ion hidrogen sehingga dapat menetralsir radikal bebas. Sedangkan secara tidak langsung flavonoid meningkatkan ekspresi gen antioksidan melalui aktivasi nuclear factor-erythroid 2 related factor 2 (Nrf2) (Kusumawardhani, Aliefia Ditha . Kalsum, Umi. Rini, 2015; Mulyawan *et al.*, 2018; Rahman *et al.*, 2017).

2.10 Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*)

Klasifikasi tikus putih:

Kingdom : *Animalia*
Filum : *Chordate*
Kelas : *Mammalia*
Ordo : *Rodentia*
Subordo : *Odontoceti*
Familia : *Muridae*
Genus : *Rattus*
Spesies : *Rattus norvegicus*

Tikus biasa digunakan dalam penelitian karena memiliki hubungan kekerabatan yang dekat dengan manusia, yaitu kelas mamalia. Tikus sering dijadikan hewan uji karena adanya persamaan fisiologis.