

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Tinjauan Pustaka

##### 1. Ketapang (*Terminalia catappa* L.)

*Terminalia catappa* L. merupakan tumbuhan yang dapat tumbuh pada dataran rendah sampai dataran tinggi, di hutan primer maupun sekunder, hutan campuran *Dipterocarpaceae*, hutan rawa, hutan pantai, hutan jati maupun sepanjang sungai (Faizal, dkk, 2009). Morfologi ketapang dapat dilihat pada Gambar 2.1.



Gambar 2.1 Morfologi Daun Ketapang (*Terminalia catappa* L.)

Klasifikasi tumbuhan *Terminalia catappa* L., (Yuniarsih, 2012)

adalah sebagai berikut:

Kerajaan : *Plantae*

Divisi : *Magnoliophyta*

Kelas : *Magnoliopsida*  
Bangsa : *Myrtales*  
Suku : *Combretaceae*  
Marga : *Terminalia*  
Jenis : *Terminalia catappa* L.

Ketapang (*Terminalia catappa* L.) memiliki tinggi mencapai 40 meter dan batangnya berwarna abu-abu sampai abu-abu kecoklatan. Batangnya memiliki lima *lobed* dan memiliki bau tidak sedap. Daun ketapang memiliki ujung yang berbentuk bulat tumpul, mengkilap, kasar, dan berwarna hijau tua yang kemudian akan berubah menjadi kuning dan merah ketika akan gugur (Alfaida, dkk, 2013).

Daun ketapang memiliki kandungan *flavonoid*, *saponin* dan *triterpenoid*, sedangkan kulit batang hanya mengandung *flavonoid* dan *saponin*, pada buah hanya *tanin* dan *steroid* (Ugwu, dkk, 2015). Identifikasi fitokimia kualitatif yang dilakukan oleh Akhairiyi, dkk (2011) daun ketapang memiliki kandungan kimia yaitu *flavonoid* dan *saponin*. Kandungan kimia dalam daun ketapang lebih banyak ditemukan pada daun yang masih muda. Kandungan daun ketapang yang memiliki pengaruh dalam angiogenesis pada penyembuhan luka yaitu :

a. *Flavonoid*

*Flavonoid* merupakan salah satu senyawa polifenol yang memiliki berbagai macam efek antara lain antioksidan, antitumor, antiinflamasi, antibakteri dan antivirus (Parubak, 2013). *Flavonoid*

mampu merangsang produksi faktor pertumbuhan seperti *TGF- $\beta$*  yang dapat meningkatkan migrasi dan proliferasi fibroblas ke tempat luka dan menginduksi faktor pertumbuhan endotel vaskuler (*VEGF*) (Taqwim, dkk, 2010). *Flavonoid* juga memiliki efek antibakteri karena mampu mengkatalis semua aktivitas metabolisme sel bakteri. Mekanisme kerjanya yaitu mendenaturasi protein yang menyebabkan aktivitas metabolisme sel bakteri berhenti sehingga mampu mempercepat penyembuhan luka (Pambudi, 2013).

b. *Saponin*

*Saponin* berperan dalam penyembuhan luka dengan mempercepat pembentukan pembuluh darah baru melalui faktor pertumbuhan endotel vaskuler (*VEGF*) (Permatasari & Athiroh, 2012). *Saponin* juga berfungsi sebagai antibakteri karena kemampuannya membunuh bakteri (Sabirin, dkk, 2013).

## 2. Pencabutan Gigi

Pencabutan gigi adalah salah satu tindakan perawatan gigi dengan proses mengeluarkan gigi dari soket pada tulang alveolar. Pencabutan gigi yang ideal yaitu penghilangan seluruh gigi atau akar gigi dengan trauma atau nyeri yang minimal, sehingga luka pasca pencabutan gigi dapat sembuh dengan baik dan tidak terdapat masalah prostetik setelahnya (Effendy, 2014). Menurut Manor, dkk (2015), pencabutan gigi dapat diikuti oleh beberapa komplikasi, yaitu :

- a. *Intra-operative* : perdarahan, jarum patah, fraktur mahkota atau akar, kerusakan pada gigi lain, fraktur alveolar, fraktur rahang, abrasi jaringan lunak, laserasi gingiva, dan perpindahan gigi ke sinus maksilaris.
- b. *Immediate post-operative* : perdarahan, nyeri, infeksi, hematoma, dan emfisem jaringan lunak.
- c. *Late post-operative* : epulis granulomatosum, trismus, nyeri, parastesi, gangguan sendi temporomandibular, dan alveolar osteitis.

### 3. Penyembuhan Luka Pasca Pencabutan Gigi

Mekanisme sel dan biokimiawi dalam penyembuhan luka dapat dibagi menjadi tiga fase, yaitu fase inflamasi, fase proliferasi dan fase remodeling. Fase-fase dalam penyembuhan luka meliputi :

#### a. Fase inflamasi

Fase inflamasi merupakan suatu respon reparatif tubuh yang biasanya berlangsung 3 hingga 5 hari. Fase ini diawali dengan vasokonstriksi pembuluh darah yang terluka sebagai reaksi jaringan untuk menghentikan perdarahan. Respon ini sangat cepat dan bertepatan dengan tanda-tanda inflamasi yaitu bengkak, kemerahan, panas, dan nyeri pada daerah luka. Terdapat aktivasi dari sel imun dalam jaringan seperti mastosit, sel gamma-delta, dan sel Langerhans, yang mengeluarkan kemokin dan sitokin. Sitokin dilepaskan pada daerah luka untuk merekrut neutrofil dan monosit agar bermigrasi ke daerah luka (Miloru, dkk, 2011).

Neutrofil merupakan sel dominan pada fase awal inflamasi dan biasanya muncul beberapa menit setelah terjadi luka. Neutrofil berperan dalam mengeliminasi etiologi infeksi. Monosit yang berasal dari darah diaktivasi oleh kemokin untuk bermigrasi ke daerah luka dan berdiferensiasi menjadi makrofag. Makrofag mengeluarkan kolagenase dan elastase untuk memecah jaringan yang terluka, melakukan fagositosis bakteri dan sisa-sisa sel (Miloró, dkk, 2011).

Makrofag berperan dalam memproduksi serta pelepasan sitokin, faktor proangiogenik, proinflamasi, faktor fibrogenik, dan radikal bebas. Makrofag juga memproduksi prostaglandin yang berfungsi sebagai vasodilator kuat. Prostaglandin mempengaruhi permeabilitas mikrovaskular dan menyebabkan aktivasi dari sel endotel yang memproduksi *PDGF*, *TGF  $\beta$* , *FGF*, dan *VEGF* yang merupakan sitokin utama yang mampu merangsang angiogenesis dan pembentukan jaringan granulasi (Rowan, dkk, 2015; Gonzalez, dkk, 2016).

#### b. Fase proliferasi

Fase proliferasi dimulai sejak hari ketiga hingga tiga minggu setelah terjadi luka. Sitokin dan faktor pertumbuhan yang disekresikan selama fase inflamasi merangsang terjadinya fase ini. Fase proliferasi terjadi pembentukan jaringan granulasi yang terdiri dari sel-sel inflamasi, fibroblas, dan matriks. Regenerasi jaringan diawali pembentukan mikrosirkulasi lokal untuk memasok oksigen dan nutrisi yang diperlukan (Miloró, dkk, 2011).

Angiogenesis atau pembentukan pembuluh darah baru didorong oleh faktor pertumbuhan endotel vaskuler (*VEGF*), faktor pertumbuhan fibroblas (*FGF*), dan *TNF-β*. Fibroblas berproliferasi dan migrasi ke daerah luka sebagai respon terhadap sitokin. Fibroblas mulai mensintesis matriks ekstraseluler baru dan kolagen tipe III (Miloró, dkk, 2011).

Fase proliferasi juga terjadi epitelisasi yaitu proses pembentukan epitel baru pada jaringan luka. Proses ini terjadi migrasi dan proliferasi keratinosit serta diferensiasi epitel baru menjadi berlapis-lapis (Ambiyani, 2013). Jaringan granulasi akan terbentuk hari keempat setelah terjadi luka. jaringan ini akan menggantikan matriks fibrin. Jaringan granulasi memiliki tiga sel penting yaitu fibroblas, makrofag, dan sel endotel. Sel tersebut akan menghasilkan matriks ekstraseluler dan pembuluh darah baru (Velnar, dkk, 2009).

Fibroblas dari jaringan granulasi mengekspresikan aktin otot polos dan mengubah fenotipenya menjadi miofibroblas. Miofibroblas merupakan penghasil utama matriks ekstraseluler dalam proses fibrosis dan berkontraksi untuk menautkan tepi luka (Calin, dkk, 2010).

#### c. Fase remodeling

Fase remodeling dimulai dua hingga tiga minggu setelah terjadi luka dan dapat berlangsung selama satu tahun atau lebih. Tujuan dari fase remodeling adalah reorganisasi jaringan agar mencapai kekuatan tarik maksimum, degradasi dan resintesis dari matriks ekstraseluler.

Fase ini terjadi perubahan jaringan granulasi menjadi jaringan parut untuk memulihkan struktur yang jaringan normal (Goncalves, dkk, 2010).

Pembuluh darah, fibroblas, dan sel-sel inflamasi pada fase ini akan menghilang dari area luka karena proses migrasi, apoptosis, atau mekanisme lain yang tidak diketahui dari kematian sel selama proses remodeling. Kolagen tipe III mengalami degradasi dan sintesis kolagen tipe I meningkat saat penutupan luka. (Goncalves, dkk, 2010).

#### 4. Angiogenesis

Pertumbuhan pembuluh darah baru pada tubuh baik dalam kondisi sehat maupun sakit yang terjadi secara alami disebut angiogenesis. Proses angiogenesis yang terjadi pada keadaan kerusakan jaringan bertujuan untuk mempertahankan kelangsungan fungsi berbagai jaringan dan organ yang terkena (Frisca, dkk, 2009).

Mekanisme angiogenesis yaitu diawali kerusakan jaringan yang disebabkan oleh trauma. Makrofag selanjutnya akan melepaskan *bFGF* dan *VEGF* oleh sel epidermis yang mengalami hipoksia. Protein maktriks ekstraseluler dirusak enzim proteolitik dan menghasilkan fragmen protein. Fragmen protein akan merekrut monosit menuju lokasi kerusakan jaringan. Monosit tersebut teraktivasi dan berdiferensiasi menjadi makrofag. Makrofag akan menghasilkan sitokin seperti *bFGF* yang berperan dalam menstimulasi endotel untuk melepas *tPA* yang akan mengubah plasminogen

menjadi plasmin dan polagenase diaktifkan oleh prokolagenase (Wulffl, dkk, 2012).

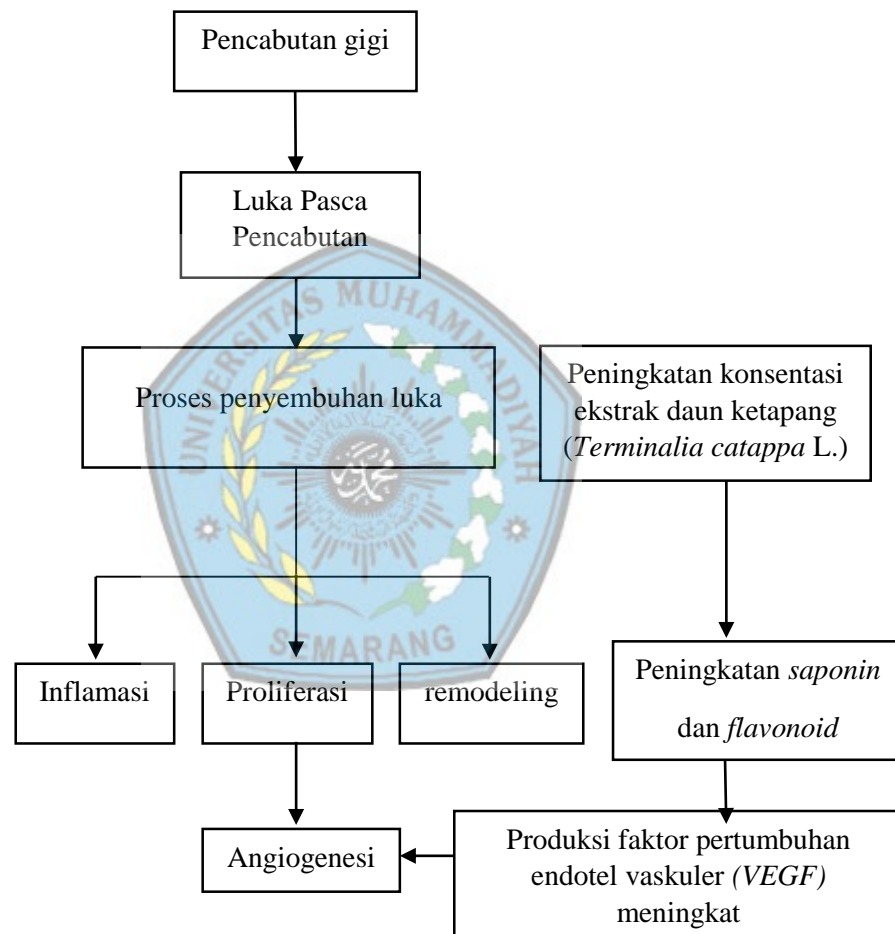
Kerusakan membran basalis yang disebabkan oleh kedua enzim proteolitik tersebut mengakibatkan sel endotel yang terstimulasi untuk bergerak dan membentuk pembuluh darah baru pada daerah luka. Berhentinya proses angiogenesis terjadi setelah terbentuk granulasi dan pembuluh darah baru tersebut akan terdisintegrasi akibat apoptosis dan proses penyembuhan dilanjutkan fase remodeling (Wulffl, dkk, 2012).





## B. KERANGKA TEORI

Berdasarkan tinjauan pustaka, berikut adalah kerangka teori dari penelitian mengenai pengaruh berbagai konsentrasi ekstrak daun ketapang (*Terminalia catappa* L.) terhadap angiogenesis pada luka pasca pencabutan gigi tikus wistar.



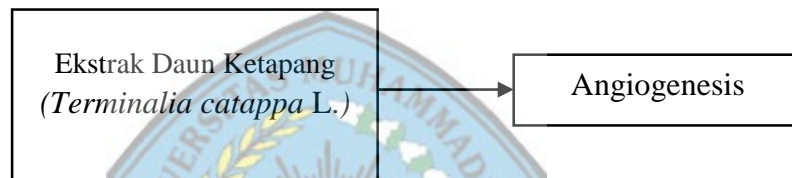
Gambar 2.2. Kerangka Teori Pengaruh Berbagai Konsentrasi Ekstrak Daun Ketapang Terhadap Angiogenesis Pada Luka Pasca Pencabutan Gigi

Berdasarkan kerangka teori diatas dapat dijelaskan bahwa pencabutan gigi merupakan salah satu tindakan bedah minor dengan proses mengeluarkan gigi dari soket tulang alveolar. Pasca pencabutan gigi akan menimbulkan

perluasan. Proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi terdiri dari tiga fase yaitu fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase *remodelling*.

Daun ketapang memiliki kandungan *flavonoid* dan *saponin* yang mampu mempercepat penyembuhan luka pada fase proliferasi khususnya proses angiogenesis. *Flavonoid* dan *saponin* bekerja dengan merangsang produksi faktor pertumbuhan endotel vaskular untuk pembentukan pembuluh darah baru atau angiogenesis.

### C. KERANGKA KONSEP



Gambar 2.3 Kerangka Konsep Pengaruh Ekstrak Daun Ketapang Terhadap Angiogenesis

### D. HIPOTESIS

E. Hipotesis pada penelitian ini adalah berbagai konsentrasi ekstrak daun ketapang (*Terminalia catappa* L.) memiliki pengaruh terhadap angiogenesis pada luka pasca pencabutan gigi tikus *Wistar*.