

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Ulkus Mulut

1. Definisi Ulkus

Ulkus adalah lesi yang menyebabkan hilangnya lapisan epitelium (Laskaris G, 2006), dan pada populasi dunia mencapai 20% (Scully, 2005; Bertini *et al.*, 2009). Ulkus adalah nekrosis epitel yang mencapai membrane basal dan dapat juga mencapai ke lamina propia, serta terpaparnya ujung saraf yang menyebabkan nyeri (Fourie, 2016).

Ulkus merupakan penyakit yang dapat menurunkan kualitas hidup penderitanya dan termasuk dalam katagori penyakit ringan dengan interval waktu beberapa hari atau lebih dari 2-3. Ulkus timbul dipengaruhi oleh beberapa faktor, diantaranya: trauma, keturunan, infeksi bakteri dan virus, emosi, gangguan sistem imun, alergi, hormonal, penyakit karena adanya gangguan gastrointestinal serta penyakit darah (Fourie, 2016). Salah satu faktor pencetus (*predisposing factor*) ulkus mukosa adalah gangguan sistem imun (Sugiaman, 2011), dan trauma merupakan faktor yang paling sering menyebabkan ulkus mulut. Penelitian – penelitian yang telah dilakukan mendapatkan hasil prevalensi ulkus traumatik sebesar 30,47% - 40,24% disbanding dengan lesi mulut lainnya (Castellanos, 2008; Cebeci, 2009).

2. Etiologi

Ulkus dapat muncul dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya adalah: trauma, keturunan, infeksi, emosi, gangguan sistem imun, hipersensitif, hormonal, penyakit akibat gangguan gastrointestinal dan penyakit darah. Gangguan sistem imun sering dikaitkan sebagai faktor yang sangat berpengaruh sebagai faktor predisposisi ulkus (Nasry *et al.*, 2016), serta faktor traumatik sangat sering menyebabkan timbulnya ulkus seperti trauma fisik yaitu kebiasaan menggigit pipi, tergigit oleh gigi yang tajam, dan trauma karena alat kedokteran gigi, trauma termal yaitu makanan dan minuman panas serta benda panas lainnya, kemudian trauma kimiawi berupa efek dari obat – obatan kimia (Anura, no date).

3. Gambaran Klinis Ulkus

Gejala utama yang ditimbulkan ulkus traumatikus adalah rasa nyeri, yang menyebabkan rasa tidak nyaman saat makan dan berbicara, sehingga dapat menurunkan asupan nutrisi dan kualitas hidup penderitanya (Gallo *et al.*, 2009). Ulkus traumatikus dapat berbentuk tunggal atau multiple dengan bentuk simetris maupun asimetris dan ukuran ulkus berdasarkan fektor penyebabnya. Ulkus traumatikus dibagi menjadi dua yaitu, ulkus traumatikus akut ditandai dengan tepi ulkus terjadi eritema, bagian tengahnya putih kekuningan yang disertai nyeri. Ulkus yang kronis ditandai dengan lapisan dasar induratif, dengan bagian tepi yang meninggi, disertai rasa sakit maupun tidak sakit (Scully, 2005).

4. Perawatan Ulkus

Berbagai penanganan ulkus mulut telah banyak dilakukan, hingga saat ini kortikosteroid topikal berupa salep, gel, atau eliksir merupakan pengobatan utama yang diketahui efektif menangani nyeri dan mempercepat durasi penyembuhan ulkus mulut (McGee, 2015; Neville *et al.*, 2016). Masyarakat juga sering menggunakan obat kumur mengurangi jumlah bakteri, menghilangkan bau mulut, serta untuk mencegah sariawan, salah satu efek samping kortikosteroid jangka panjang dapat menimbulkan efek samping akibat khasiat glukokortikoid yaitu diabetes, osteoporosis, nekrosis vascular, sindrom Cushing yang bersifat reversible, serta efek samping akibat khasiat mineralokortikoid yaitu hipertensi, retensi Na dan cairan, dan hipoglikemia (Singh, 2007). Penggunaan alkohol dalam obat kumur dapat menjadi faktor risiko yang dapat menstimulus terjadinya atau perkembangan dari kanker rongga mulut (Bost, Maroon, 2010).

B. Tanaman Cabe Jawa (*Piper retrofractum* Vahl)

1. Definisi

Cabe jawa (*Piper retrofractum* Vahl) adalah tumbuhan yang tumbuhnya merambat, menjadi salah satu alternatif tanaman obat di Indonesia. Rasa pedas cabe jawa berasal dari senyawa *piperine*, mempengaruhi peningkatan aktifitas buffer dan pH Saliva akibat stimulasi aliran saliva, serta mampu mempercepat proses penyembuhan lesi karena cabe jawa mempunyai sifat anti-panas, anti nyeri, anti jamur, dan anti-bakteri (POM, 2013).



Gambar 2.1 Cabe Jawa (*Piper retrofractum* Vahl)

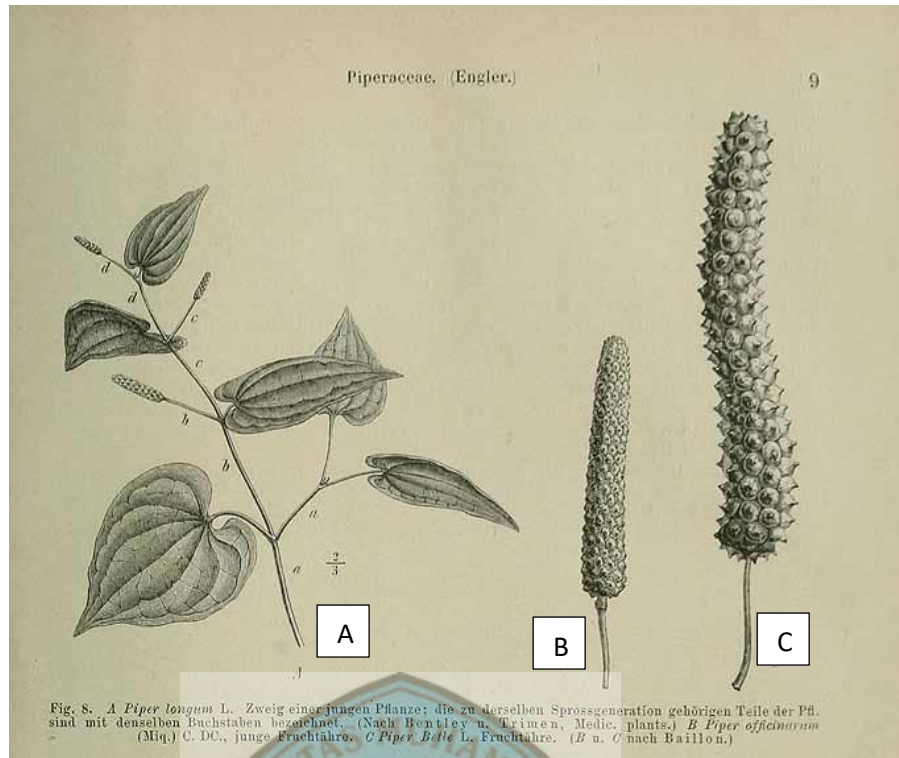
2. Kandungan

Senyawa yang terkandung dalam cabe jawa adalah minyak menguap (*volatile oil*) yang mempunyai bau yang khas, dan memiliki kandungan utama terpenoid yang merupakan senyawa antioksidan alami. (Evrizal, 2013). Senyawa terpenoid terdiri atas: n-oktanol, linanool, terpinil asetat, sitronelil asetat, piperin, alkaloid, saponin, polifenol, resin (kavisin). Cabe jawa juga mengandung zat pedas piperine, palmiticacids, chavicine, 1-undecylenyl-3, 4- methylenedioxybenzene, piperidin, isobutydeka-trans-2-trans-4-dienamide, piplartine, tetrahydropipericacids, piperlonguminine dan sesamin (Haryudin and Rostiana, 2011; Jadid *et al.*, 2017). *Piperine* mempunyai daya anti piretik, analgesik, anti inflamasi dan aktivitas anti oksidan (Chanwitheesuk, Teerawutgulrag and Rakariyatham, 2005), anti mikroba, anti kanker (Bidarisugma *et al.*, 2016), anti bakteri (Evrizal, 2013).

Terpenoid terbukti memiliki aktivitas antimikroba yang dapat memicu pertumbuhan jaringan epitel pada jaringan luka. Polifenol dalam terpenoid berfungsi sebagai antioksidan yang mampu menghambat radikal bebas sebagai pemicu terjadinya inflamasi akut maupun kronis. Flavonoid merupakan substansi polifenol yang mempercepat laju epitelisasi melalui induksi produksi *transforming growth factor* (TGF)-beta yang mampu meningkatkan proses penyembuhan luka (Kartiningtyas and Al, 2016).

3. Persamaan Cabe jawa (*Piper retrofractum* Vahl) dengan Sirih

Cabe jawa (*Piper retrofractum* Vahl) termasuk famili Piperaceae bersama dengan sirih hijau (*Piper battle linn*) dan sirih merah (*Piper crocatum*), yang tumbuh merambat dan merupakan salah satu alternatif tanaman obat di Indonesia. Tumbuhan – tumbuhan ini banyak digunakan untuk bahan obat baik obat tradisional maupun obat modern serta digunakan sebagai campuran minuman. Tumbuhan ini mengandung senyawa flafonoid dan polefenolad sebagai antioksidan, antidiabetik, menghambat pertumbuhan sel kanker, antiseptic dan antiinflamasi, piperin memberikan rasa pedas pada cabe jawa (Wartono, Ainurofiq and Ismaniar, 2017). Tanaman cabe jawa memiliki sifat antioksidan dan antibiotic sehingga berpotensi digunakan obat untuk menyembuhkan luka, serta pada penelitian lain juga menunjukkan bahwa efektifitas dari sirih merah dapat menyembuhkan luka (Hidayatullah, Sutadipura and Argadireja, 2015).



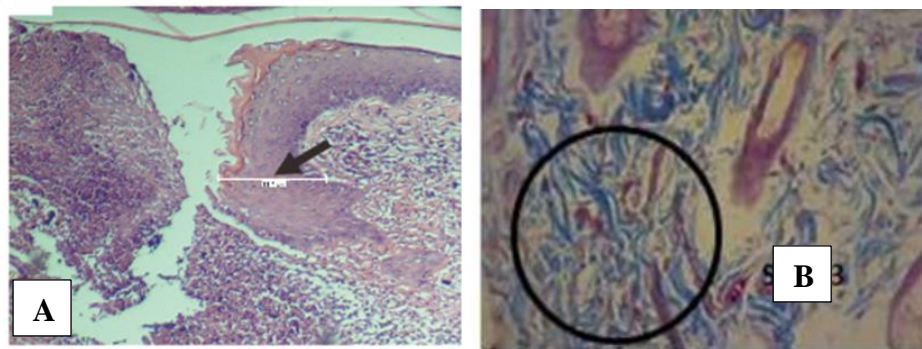
Gambar 2.2 Cabe Jawa (*Pipper retrofractum* Vahl) A. Bentuk Pohon, B. Buah
Pipper retrofractum Vahl, C. Buah *Piper battle linn*

C. Penyembuhan Luka

1. Definisi

Gingiva dan mukosa mulut sering mengalami luka karena trauma, penyakit periodontal, ekstraksi gigi, tindakan bedah mulut dan kondisi imunitas individu. Penyembuhan luka adalah prosedur penting dalam mempertahankan homeostatis dan pengembalian integritas jaringan yang terluka. Proses ini melibatkan rangkaian interaksi berbagai jenis sel, mediator sitokin, serta matriks ekstraseluler (Diangelis *et al.*, 2012; Kartiningtyas and Al, 2016).

Berdasarkan klasifikasinya, penyembuhan luka dibedakan menjadi penyembuhan luka primer yaitu proses penyembuhan yang terjadi pada luka bersih, tidak infeksi, luka mudah dengan segera melekat pada jahitan. Penyembuhan luka sekunder terjadi tanpa ada stimulasi dari luar, berproses secara alami, jaringan granulasi mengisi luka dan menutupi epitel. Proses penyembuhan luka merupakan proses penting mempertahankan homeostatis dan pengembalian integritas jaringan yang terluka, melibatkan serangkaian interaksi berbagai sel, mediator sitokin, serta matriks ekstraselular. Penyembuhan luka terutama pada jaringan mukosa memiliki tahapan utama yaitu hemostatis, inflamasi, proliferasi dan remodeling. Parameter kesembuhan luka dilihat dari peningkatan jumlah sel PMN pada fase inflamasi, epitelisasi, bertambahnya sel fibroblast dan kepadatan serabut kolagen. Tahap epitelisasi terjadi di fase proliferasi, sel – sel epitel mulai berproliferasi di pinggir luka lapis demi lapis dan berlanjut hingga sel epitel telah kembali ke fenotip normalnya dan telah berkontak kembali dengan membrane basalis (Jens O. Andreasen, Frances M. Andreasen, 2013).



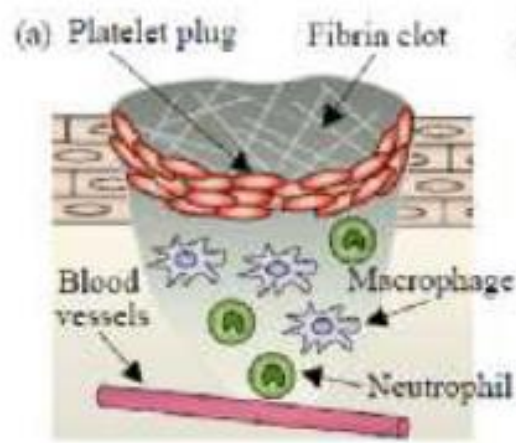
Gambar. 2.3 Gambaran Histologi A. Epitel, B. Serabut Kolagen

2. Fase Penyembuhan

Proses penyembuhan luka jaringan lunak dibagi menjadi tiga fase, yaitu:

a. Fase reaktif atau inflamasi

Terjadi dan berlangsung sampai dengan hari ke-lima, cedera awal menyebabkan adhesi trombosit dan agregasi serta pembentukan *clot* di permukaan luka yang menyebabkan inflamasi (Robbins, 2010). Respon vaskuler menyebabkan sel-sel radang terakumulasi pada daerah luka. Perdarahan terjadi akibat robeknya pembuluh darah dan tubuh melakukan vaso-konstriksi sehingga terjadi penghambatan, penyempitan ujung pembuluh darah yang putus, serta terjadi reaksi homeostasis. Pada fase seluler leukosit menuju fokal luka dengan daya kemotaksis yaitu melakukan pergerakan menembus dinding pembuluh darah (diapedesis). Leukosit mencerna bakteri dan debris pada luka menggunakan enzim hidrolitik (Kumar, 2007). Invasi sel inflamasi menyebabkan sel polimorfo nuklear (PMN) bermigrasi dan setelah 24 – 28 jam sel polimorfo nuklear berubah menjadi sel mononuklear atau makrofag. Pada proses penyembuhan luka makrofag melakukan proses fagositosis pada luka dan terbentuk jalinan fibrin pada luka. Proses inflamasi biasanya akan berakhir kurang lebih sekitar lima hari dan akan dilanjutkan dengan fase proliferasi (Sugiaman, 2011).



Gambar 2.4 Fase Inflamasi (Rajan dan Murray, 2008)

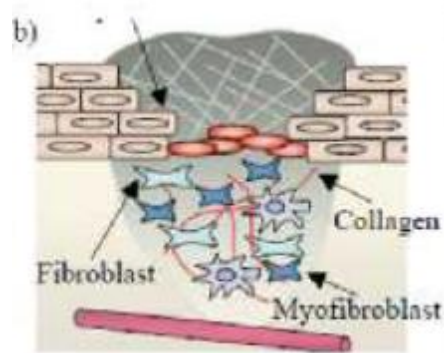
b. Fase fibroplasia atau proliferasi

Fase fibroplasia merupakan proses proliferasi fibroblas, berlangsung pada hari ke-5 akhir sampai dengan minggu ke-3 akhir (Velnar, 2016). Fase proliferasi terdapat pembentukan jaringan granulasi, proliferasi dan migrasi sel-sel jaringan ikat, dan reepitelisasi permukaan luka (Robbins, 2010). Matriks ekstraselular dihasilkan oleh fibroblast, fibronectin dan kolagen primer, untuk proses migrasi dan terjadinya proliferasi sel. Serat kolagen yang melekat pada tepi luka dibuat oleh mukopolisakarida, prolin dan asam amino-glisin. *Transforming growth factor* (TGF) – Beta sebagai faktor pertumbuhan untuk fibroblas mensintesis kolagen. TGF-Beta memiliki peran penting untuk mengatur respon seluler pada fase proliferasi penyembuhan luka, pada fase ini TGF-Beta mengatur respon seluler termasuk reepitelisasi serta pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis), proliferasi fibroblast dan produksi komponen ECM. Semua ini mengarah pada

pembentukan jaringan granulasi dan kontraksi luka serta mengatur angiogenesis luka dengan menstimulasi migrasi sel endotel, diferensiasi dan pembentukan tubulus kapiler (Finsson *et al.*, 2013).

Proses angiogenesis dimulai dengan terbentuknya susunan pembuluh darah baru pada ujung luka dan mulai terjadi proses pertumbuhan saraf daerah sekitar luka. Proses epitelisasi yang mengakibatkan proses penutupan luka terjadi karena adanya migrasi dan proliferasi dari keratinosit. Proses epitelisasi menjadi pertahanan alami terhadap kontaminasi dan infeksi. Epitel yang berisi sel basal, terlepas dan berpindah mengisi permukaan luka, dan terjadi mitosis untuk membentuk sel baru yang akan mengisi luka. Reepitelisasi merupakan parameter penyembuhan luka ditandai dengan meningkatnya ketebalan epitel sesuai dengan pola pematangan sel dan waktu khusus pergantian sel. Mukosa mulut memiliki waktu pergantian sel epitel yaitu 14 – 24 hari, kemudian akan terjadi penipisan kembali sel epitel mukosa seperti hasil penelitian sebelumnya (Yohana, 2015).

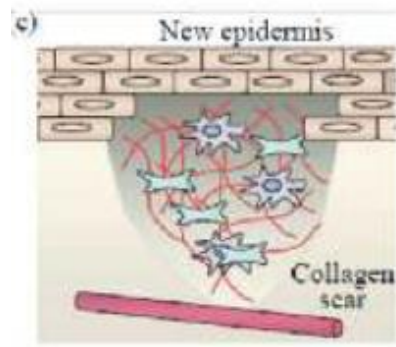
Proses epitelisasi dan proses pembentukan jaringan granulasi selesai pada saat sel epitel menutupi seluruh permukaan luka, maka proses fibroplasia telah selesai dan dilanjutkan dengan proses pematangan atau fase remodeling (Sugiaman, 2011).



Gambar 2.5 Fase Proliferasi (Rajan dan Murray, 2008)

c. Fase pematangan atau remodeling

Fase pematangan luka pada jaringan lunak merupakan fase terakhir dari proses penyembuhan luka. Terjadi diminggu ke-2 dan ke-3 setelah terjadi perlukaan. Pada fase remodeling muncul perubahan bentuk, kekuatan dan kepadatan luka (Robbins, 2010). Fase pematangan luka menghasilkan jaringan parut yang tipis, lemas, pucat, dan mudah sekali digerakkan dari dasar luka. Fase pematangan luka terjadi pengerutan luka terjadi secara maksimal, kekuatan meningkat, makrofag dan fibroblas jumlahnya berkurang sehingga menyebabkan penurunan jumlah kolagen, hal ini dikarenakan adanya pergantian dari kolagen tipe III menjadi kolagen tipe I, serta terjadi pengurangan asam hyaluronic dan fibronectin. Terjadi perubahan susunan serat kolagen dan secara mikroskopis terlihat lebih terorganisasi. Proses penyembuhan luka pada fase akhir yaitu fase remodeling bisa berlangsung lama (beberapa bulan) dan berakhir apabila sudah tidak ditemukan lagi tanda-tanda peradangan (Sugiaman, 2011).



Gambar 2.6 Fase Remodeling (Rajan dan Murray, 2008)

D. Tikus Wistar

Taksonomi tikus yang digunakan sebagai hewan uji penelitian adalah sebagai berikut: (Sharp and La Regina, 1998).



Gambar 2.7 Tikus Wistar (*Rattus Norvegicus*)

Kingdom : Animalia

Phylum : Chordata

Class : Mammalia

Order : Rodentia

Sub Order : Mymorpha

Family : Muridae

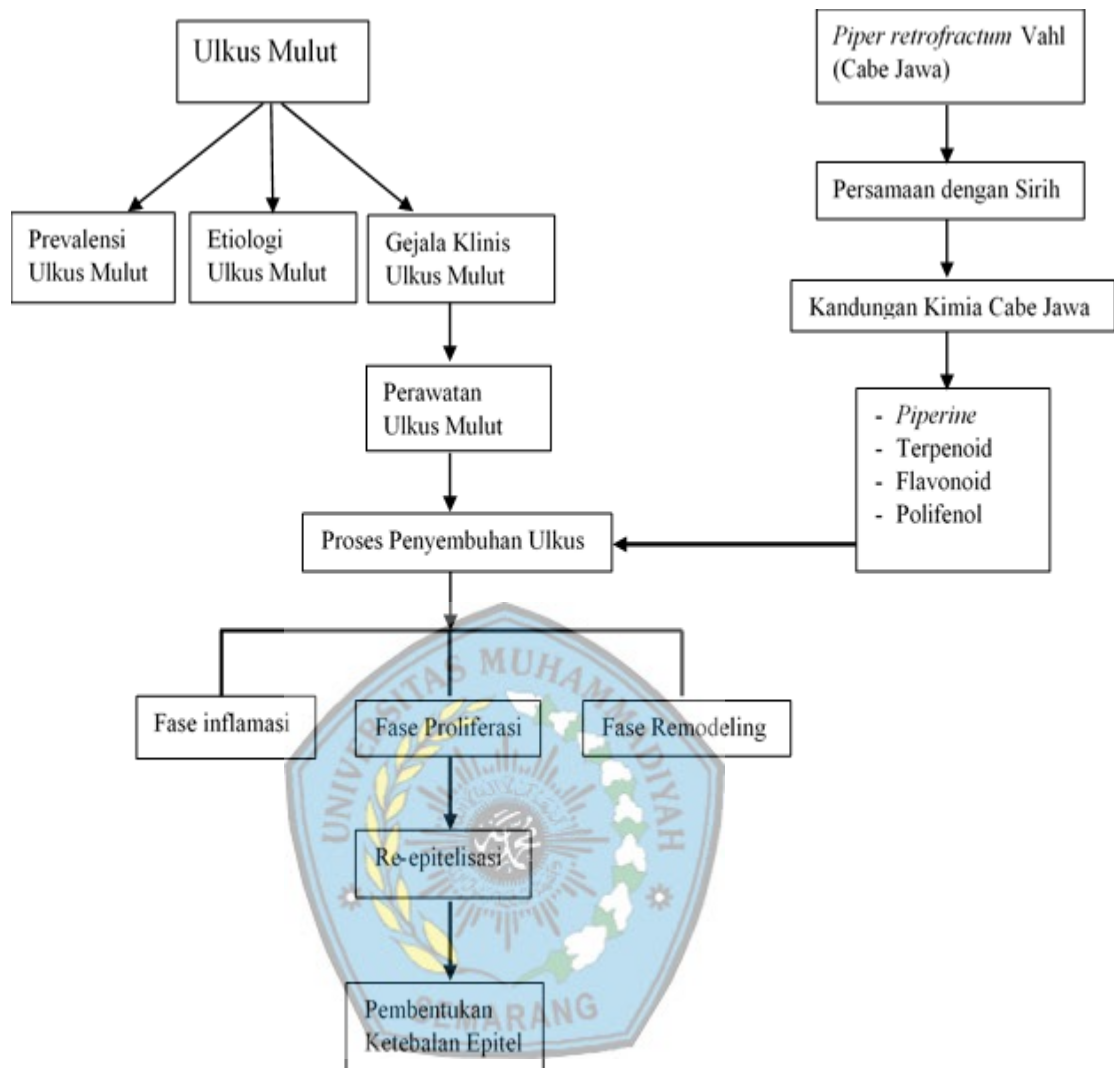
Genus : Rattus

Species : Rattus Norvegicus

Sekarang ini banyak sekali tikus dengan berbagai macam galur yang digunakan untuk penelitian yang berhubungan dengan neuroanatomi, nutrisi, endrokinologi, genetika. kanker, hipertensi, obesitas, diabetes, dan penyakit autoimun serta evaluasi khasiat dan 16 keamanan suatu obat sebelum dikonsumsi oleh manusia. Tikus yang digunakan sebagai hewan uji merupakan turunan dari liar, *Rattus Norvegicus*, diantaranya adalah Sprague Dawley, Wistar, Long Evans, dan Holtzman. Tikus adalah mamalia yang sering digunakan sebagai hewan uji, terutama dalam penelitian yang berhubungan dengan biomedis seperti Tikus dari galur wistar sering digunakan dalam penelitian dikarenakan perubahan pada struktur anatomi, fisiologi dan genetika saat percobaan lebih mudah dipahami serta karakter biologis dan struktur gen yang mirip dengan manusia (Ledermann dkk., 2005).

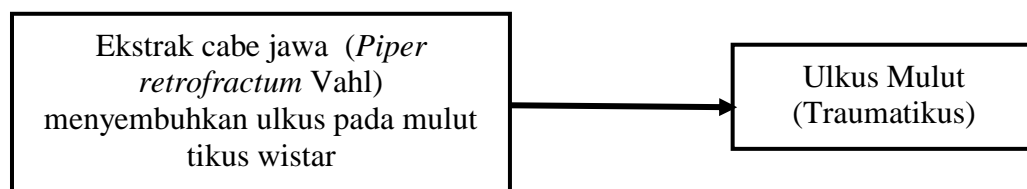


E. Kerangka Teori



Bagan 2.1 Kerangka Teori

F. Kerangka Konsep



Bagan 2.2 Kerangka konsep

G. Hipotesis

Gel Ekstrak Cabe Jawa dengan konsentrasi 50% dan 100% berpengaruh pada penyembuhan ulkus traumatikus pada mulut tikus Wistar dilihat dari perubahan ketebalan epitel.



