

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Landasan Teori

1. Ulkus Traumatikus

1) Definisi Ulkus Traumatikus

Ulkus atau ulser adalah hilangnya seluruh ketebalan jaringan epitel sehingga jaringan ikat di bawahnya terbuka akibat dari peradangan yang menembus membran mukosa atau kulit (Bakar, 2012). Ulkus traumatikus didefinisikan sebagai suatu lesi ulseratif pada mukosa mulut yang disebabkan oleh trauma (Myers and Curran, 2014). Trauma merupakan penyebab yang paling sering terjadi pada membran mukosa. Ulkus Traumatikus dapat terjadi pada usia berapapun dan jenis kelamin apapun. Ulkus traumatikus merupakan sebuah manifestasi umum dari penyakit autoimun, kekurangan gizi, faktor traumatik, dampak dari alergi dan faktor iatrogenik (Cavalcante et al., 2011).

2) Etiologi Ulkus Traumatikus

Ada beberapa penyebab terjadinya ulkus traumatikus, yaitu karena trauma mekanik, trauma kimia, dan trauma *thermal*. Trauma mekanik seperti menggigit bibir, pipi atau lidah, gigitan dari tonjolan gigi yang tajam, trauma dari gigi yang patah, iritasi gigi tiruan serta tumpatan yang tajam (DeLong and Burkhart, 2013). Selain itu dapat juga berasal dari iritasi akibat pemasangan gigi

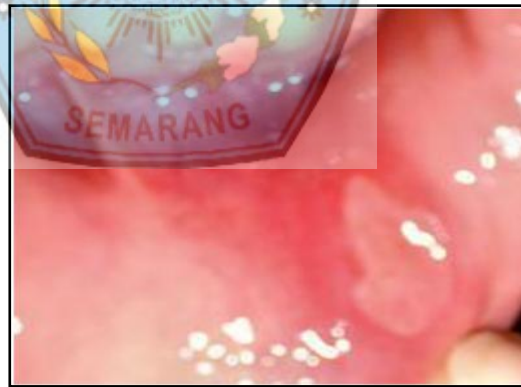
tiruan yang tidak stabil, tepi protesa atau klamer gigi tiruan sebagian lepasan (GTSL). Perawatan ortodontik cekat juga dapat menimbulkan trauma pada jaringan mulut. Pembuatan alat yang kurang baik dan ditunjang oleh kurangnya pengertian serta sikap pasien yang tidak kooperatif dapat menimbulkan resiko trauma pada mukosa mulut yang akhirnya akan menimbulkan ulkus traumatikus (Anindita et al., 2013).

Trauma kimia dapat diakibatkan oleh penggunaan sejumlah obat-obatan misalnya aspirin (*chemical burn*) yang berkontak langsung dengan mukosa, iritasi akibat penggunaan pasta gigi, *mouthwash*, bahan *bleaching* dan hidrogen peroksida, yang digunakan untuk mengobati penyakit gusi, juga mampu menyebabkan nekrosis epitel (DeLong and Burkhart, 2013).

Ada pula ulkus traumatikus yang disebabkan karena *thermal*, yaitu karena terpapar atau berkontak langsung dengan api, cairan panas atau objek-objek panas lainnya. Ulkus pada rongga mulut juga dapat terlihat pada pasien radiologi, seperti pada pasien yang sedang menjalani radiasi untuk kanker pada kepala dan leher. Ulkus sering muncul pada daerah yang terkena sinar tersebut (Regezi et al., 2008).

3) Gambaran Klinis Ulkus Traumatikus

Ulkus traumatikus akan terbentuk setelah 24-48 jam setelah terjadinya trauma. Gambaran lesi ulkus bergantung pada faktor iritannya (Sunaryo, 2015). Ulkus traumatikus dapat berupa ulkus tunggal atau multipel, berbentuk simetris atau asimetris, ukurannya tergantung dari trauma yang menjadi penyebab dan biasanya terasa nyeri. Ulkus traumatikus kebanyakan dalam keadaan akut, sedangkan lainnya adalah kronis. Karakter pada ulkus traumatikus akut yaitu adanya kerusakan pada mukosa dengan batas tepi eritema dan di tengahnya berwarna putih kekuningan, serta menimbulkan rasa nyeri, sedangkan ulkus traumatikus kronis bisa atau tanpa disertai rasa nyeri dengan dasar induratif dan tepi yang meninggi (Scully, 2008).



Gambar 2.1 Ulkus Traumatikus Pada Bibir Bawah (Scully, 2008)

2. Penyembuhan Luka

Proses penyembuhan luka merupakan proses yang kompleks dan dinamis, untuk mengembalikan fungsi tubuh setelah terjadinya luka,

maka tubuh akan memulai proses metabolisme untuk membangun kembali jaringan yang rusak (Black and Hawks, 2009).

Umumnya dibutuhkan waktu sekitar 7-10 hari untuk penyembuhan ulkus traumatikus jika penyebabnya telah dihilangkan. Proses penyembuhan ulkus terdiri dari 4 tahap yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi (granulasi dan kontraksi) dan remodelling (maturasi) (Keast and Orsted, 2011).

1) Tahap Hemostasis

Hemostasis adalah proses fisiologis untuk mempertahankan aliran darah pada daerah yang terpapar, membatasi kehilangan darah sehingga melindungi perfusi jaringan dan menstimulasi respons perbaikan lokal. Tahap hemostasis ini umumnya terjadi dalam beberapa menit setelah *initial injury* kecuali pasien dalam gangguan pembekuan darah (Keast and Orsted, 2011).

Tahap hemostasis dimulai dari tahap vaskuler yaitu ketika terjadi luka, sel endotel pada pembuluh darah akan mengalami spasme dan menyebabkan vasokonstriktor sehingga aliran darah menurun. Dibawah pengaruh dari ADP (*Adenosine diphosphate*) yang dihasilkan oleh jaringan yang rusak, platelet akan melakukan adesi (kontak dengan permukaan ekstraseluler) (Larjava, 2012).

Setelah melakukan proses adesi, platelet akan teraktivasi untuk menyekresi *adhesive glycoproteins* untuk menstimulasi

agregasi platelet (kontak antara platelet 1 dan yang lainnya). Platelet juga menyekresi mediator vasokaktif dan faktor-faktor kemotaktik seperti protase, sitokin, dan *growth factors*. Sitokin tersebut mengirimkan sinyal pada sel-sel inflamasi dan populasi sel lokal yang akan berinteraksi dan menstimulasi *clotting cascade* melalui produksi trombin, sehingga akan menginisiasi pembentukan fibrin. Selanjutnya fibrin akan memperkuat agregasi platelet sehingga menjadi *stable hemostatic plug*. Selanjutnya *fibrin-fibronectin clot* akan terbentuk sebagai matriks yang bersifat temporer untuk menstimulasi sel-sel epitel dan fibroblas bermigrasi ke daerah luka (Keast dan Orsted, 2011; Larjava, 2012; Politis et al., 2016).

Pada akhir tahap hemostasis, sistem fibrinolitik yang aktif menyebabkan degradasi dari *fibrin-fibronectin clot*. Fibrinolisis tidak hanya melisiskan bekuan saja, namun juga bertujuan untuk menciptakan hemostasis dan mencegah koagulasi intravaskuler. *Growth factors* seperti *platelet-derived growth factor* yang disekresi platelet pada tahap hemostasis akan dikenali sebagai faktor pertama yang memulai tahapan penyembuhan luka selanjutnya (Keast and Orsted, 2011; Larjava, 2012; Politis et al., 2016).

2) Tahap Inflamasi

Secara klinis, inflamasi dapat diamati dengan gambaran berupa kemerahan (*erythema*), pembengkakan (*swelling*), rasa hangat (*warmth*) dan rasa nyeri (*pain*). Tahap ini dimulai sesaat setelah terjadinya luka dan akan terus berlanjut hingga 4-6 hari. Respon inflamasi ini menyebabkan permeabilitas pembuluh darah meningkat. Hal ini bertujuan untuk memudahkan migrasi sel-sel radang seperti neutrofil, makrofag, dan limfosit. Neutrofil merupakan pertahanan lini pertama terhadap infeksi. Neutrofil melakukan fagositosis pada debris dan mikroorganisme. Setelah melakukan fungsinya dalam fagositosis, neutrofil akan mati (Keast and Orsted, 2011; Ghatak et al., 2015; Politis et al., 2016).

Monosit akan berdiferensiasi menjadi makrofag setelah keluar dari pembuluh darah, proses ini terjadi dalam 24-48 jam setelah luka. Makrofag mampu memfagosit bakteri dan berfungsi sebagai pertahanan lini kedua. Makrofag juga akan menyekresi enzim ekstraseluler untuk mendegradasi jaringan neurotik di sekitar daerah luka. Enzim ini merupakan bagian dari golongan MMP (*Matrix Metalloproteases*). Selain itu, makrofag juga menyekresi berbagai sitokin dan *growth factors* seperti *fibroblast growth factor*, *epidermal growth factor*, *transformis growth factor-beta* dan interleukin 1 (Keast dan Orsted 2011; Adigbli, 2016).

Pada akhir tahap inflamasi, limfosit akan muncul pada daerah luka dan berfungsi untuk mendukung penyembuhan dan *remodelling* dari luka. Sel limfosit yang banyak terlibat adalah limfosit-T. Sel limfosit berperan dengan mensekresi sejumlah sitokin, antara lain IL-1, IL-6, IL-10, FGF, TNF- α dan TGF- β yang menstimulasi proses proliferasi dan maturasi dari jaringan granulasi (Larjava, 2012).

Meskipun neutrofil, makrofag dan limfosit melakukan fungsinya untuk membersihkan area luka dari bakteri dan jaringan nekrotik, sel-sel tersebut juga memproduksi zat-zat seperti protease dan ROS (*Reactive Oxygen Spesies*) yang dapat menimbulkan efek samping, oleh karena itu inflamasi yang terjadi terlalu lama akan menyebabkan rusaknya jaringan. Sehingga, pengurangan durasi dari proses inflamasi sering dijadikan tujuan dalam pengobatan terkait dengan penyembuhan luka (Gathak et al., 2015).

3) Tahap Proliferasi

Tahap ini dimulai kira-kira 4 hari *post injury* dan biasanya akan terjadi hingga hari ke-21 pada luka yang akut, tergantung sesuai ukuran luka dan kondisi kesehatan dari pasien. Setelah melakukan pembersihan pada sisa-sisa bakteri dan jaringan nekrotik, makrofag membantu mengakhiri tahap inflamasi. Bersama dengan sel limfosit, makrofag akan menstimulasi keratinosit, fibroblas, dan angiogenesis untuk memulai

regenerasi jaringan. Pada fase proliferasi dapat terlihat jaringan kolagen yang tampak kasar kemerahan pada dasar ulkus serta melibatkan penggantian jaringan subepitel. Sehingga secara klinis ukuran ulkus tampak mengecil (Keast and Orsted, 2011; Ghatek et al., 2015).

4) Tahap Pematangan / *Remodelling*

Pada proses penyembuhan luka terdapat *remodelling* dan *realignment* dari jaringan kolagen untuk memproduksi *tensile strenght* yang lebih besar dengan melakukan pengurangan densitas dari sel dan kapiler. Sel-sel utama yang terkait dengan proses ini adalah fibroblas. *Remodelling* membutuhkan waktu sekitar 2 tahun setelah luka terbentuk (Keast and Orsted, 2011).

3. Makrofag

1) Definisi Sel Makrofag

Makrofag merupakan garis pertahanan kedua terhadap infeksi. Makrofag berperan dalam mempertahankan jaringan normal dengan memakan sel mati dan debris sel lainnya. Makrofag juga yang harus ada pada pertahanan imunologis tubuh dengan memproses dan menyajikan antigen pada limfosit yang mampu menghasilkan antibodi protektif (Harjana, 2011).

Makrofag mempunyai nama yang berbeda berdasarkan lokasinya namun memiliki fungsi yang sama, seperti osteoklas pada tulang, makrofag alveolar pada paru-paru, sel mikroglia pada CNS (*Central Nervous System*), histiosit pada jaringan ikat, sel

kupffer pada hati, dan sel Langerhans pada kulit (Italiani and Boraschi, 2014).

Makrofag pada mukosa mulut dibedakan menjadi dua tipe, yaitu *melanophage* dan *siderophage*. *Melanophage* adalah makrofag yang memfagosit melanin granules yang dikeluarkan oleh melanosit di epitelium. *Siderophage* adalah makrofag yang mengandung *hemosiderin* yang berasal dari eritrosit yang keluar dari pembuluh darah (ekstravasasi) akibat trauma mekanik. Makrofag pada mukosa mulut terdapat pada lamin propria (Nanci and Ten Cate, 2013).

2) Pembentukan Makrofag

Makrofag adalah sel fagosit pada *innate system* yang berada pada banyak jaringan. Sel makrofag berasal dari *hematopoietic stem cells* dari sumsum tulang orang dewasa, sedangkan pada janin makrofag berasal dari liver dan *progenitors* dalam *the embronic yolk sac* (Cotran, Kumar and Robbins, 2015).

Makrofag yang berasal dari sumsum tulang terbentuk dari sel induk dengan garis keturunan *granulocytic-monocytic* yang terpapar sitokin seperti faktor stimulasi koloni makrofag granulosit (GM-CSF) dan interleukin-3 (IL-3). Diferensiasi dari sel induk dikaitkan dengan ekspresi reseptor membran spesifik untuk sitokin (Duque and Descoteaux, 2014).

Monosit tetap berada di sumsum tulang kurang dari 24 jam kemudian bergerak ke aliran darah dan beredar ke seluruh tubuh.

Pada orang dewasa sehat, waktu paruh monosit yang bersirkulasi diperkirakan 70 jam, monosit merupakan 1-6% dari total leukosit pada darah perifer yang sehat. Setelah melintas dinding kapiler ke jaringan ikat, monosit berubah menjadi makrofag. Makrofag bersama neutrofil masuk ke daerah ulkus dalam waktu 24 jam setelah trauma, dan akan berada di daerah ulkus selama lima hari. Jumlah makrofag akan meningkat secara singkat pada hari ke 3 sampai hari ke 5 lalu akan dilanjutkan dengan mulainya fase proliferasi (Liddiard, 2011). Proses diferensiasi ini melibatkan banyak perubahan seiring bertambahnya ukuran sel dari 5 sampai 10 kali, organelnya meningkat baik dalam jumlah maupun kompleksitas, peningkatan kapasitas fagositik, dan lain-lain. Tidak semua makrofag, seperti sel Langerhans dan mikroglia otak, berkembang dari monosit (Nanci and Ten Cate, 2013; Guyton, 2014; Duque and Descoteaux, 2014).

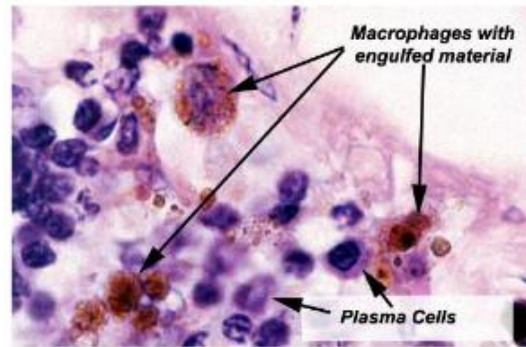
Pada proses penyembuhan ulkus keseimbangan neutrofil dan makrofag sangat diperlukan. Apabila jumlah neutrofil terlalu banyak, maka akan terjadi kerusakan lokal pada jaringan dan *hypoxia*, yang akan berakibat proses penyembuhan ulkus menjadi lambat. (Larjava, 2012). Jumlah makrofag pada ulkus traumatikus dipengaruhi oleh beberapa hal, salah satunya comorbidity (malnutrisi, diabetes, dan kanker (Brancato and Albina, 2011). Makrofag akan mati atau kembali ke jaringan limfatik dan kelenjar limfe, apabila penyebab terjadinya ulkus dihilangkan. Akumulasi

makrofag yang persisten diakibatkan iritasi yang berulang dan terjadi proliferasi jaringan lokal pada daerah yang mengalami inflamasi (Cotran, Kumar, and Robbins, 2015).

3) Bentuk dan Histologi Makrofag

Sel makrofag adalah sel raksasa yang berbentuk tidak teratur dan mempunyai inti yang bulat serta dapat bergabung dengan sel-sel makrofag lainnya (Harjana, 2011). Makrofag berupa sel yang mengalami elongasi yang terlihat pada mikroskop cahaya berupa *dark-stained nucleus* (Nanci and Ten Cate, 2013).

Ada 2 jenis makrofag yaitu makrofag terfiksasi yang kurang aktif dan makrofag pengembara yang aktif bergerak dengan pseudopodia aktif memfagositose sehingga bentuknya tidak teratur, nukleusnya mengandung kromatin padat dan berbentuk bulat (Harjana, 2011).



Gambar 2.2 Sel Makrofag (Gagecci, 2008)

4) Fungsi Makrofag

Makrofag berdasarkan fungsinya dibagi menjadi 2, yaitu M1 (klasik), sebagai pro-inflamasi dan M2 (alternatif) sebagai anti-inflamasi. Makrofag berpolarisasi menjadi M1 dan M2 dipengaruhi oleh *interferon regulator factor 5* (IRF-5) dan IRF-4 (Cotran, Kumar, dan Robbins, 2015). Makrofag M1 muncul pada fase inflamasi hari 2-5, makrofag M2 muncul pada fase hari ke 2 sampai pembentukan jaringan baru (Gensel and Zhang, 2015).

Makrofag M1 dapat ditemukan pada respons kerusakan jaringan awal, diinduksi oleh pola molekuler terkait patogen eksogen seperti LPS dan peptidoglikan atau pola molekuler terkait kerusakan endogen seperti protein interseluler, asam nukleat atau IFN- γ . Makrofag M1 menunjukkan peningkatan fagositosis dan produksi sitokin pro-inflamasi (IL-1, IL-6, IL-12, TNF- α dan *oxidative metabolites* seperti nitric oxide dan superoxide), yang memfasilitasi *innate immunity* dan debridemen luka. Makrofag M2 mendominasi dalam perbaikan, mengekspresikan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), *Transforming Growth Factor*

Beta (TGF- β), dan interleukin 10 (IL-10), diaktifkan oleh banyak rangsangan (seperti IL-4/IL-13 atau glukokortikoid), membantu dalam resolusi peradangan, dan meningkatkan pembentukan jaringan dan *remodeling* (Ferrante and Leibovich, 2012).

5) Peran Makrofag Dalam Penyembuhan Luka

Makrofag memiliki banyak fungsi pada luka, termasuk *host defense, promotion and resolution of inflammation*, menghilangkan sel apoptosis, dan menunjang proliferasi sel dan restorasi jaringan setelah cedera (Koh and DiPietro, 2011).

Sebagai *promotion of inflammation*, makrofag diaktifkan oleh sitokin pro-inflamasi, interferon, LPS atau *mikrobal products*. Setelah aktif makrofag akan menghasilkan mediator dan sitokin termasuk IL-1, IL-6, IL-12, TNF- α (*Tumor Necrosis Factor α*) dan iNOS (*inducible Nitric Oxide Synthase*). Makrofag juga memproduksi *chemoattractants* yang merupakan kemokin yang berfungsi merekrut limfosit tambahan (Koh and DiPietro, 2011).

Salah satu fungsi penting makrofag adalah kemampuan untuk membersihkan neutrofil. Neutrofil banyak berada pada awal terjadinya luka dan berperan dalam dekontaminasi. Namun, neutrofil dapat mengganggu perbaikan jaringan karena protein neutrofil, seperti elastase dan cathepsin G, dapat mengurangi komponen matriks ekstraselular dan juga protein seperti faktor penggumpalan, komplemen, imunoglobulin, dan sitokin. Neutrofil juga menghasilkan sejumlah besar radikal bebas yang dapat

memicu stres oksidatif pada luka. *Efferocytosis* (penghapusan sel apoptosis dengan fagositosis) akan mencegah nekrosis sekunder dari sel dan sangat penting untuk perbaikan total (Koh and DiPietro, 2011).

Makrofag membantu membersihkan neutrofil dari luka dengan beberapa cara. Makrofag akan merespon neutrofil dan dapat menyebabkan apoptosis pada neutrofil. Makrofag bisa mengenali dan secara aktif menelan neutrofil yang apoptosis, sehingga membantu mengatasi peradangan pada luka (Koh and DiPietro, 2011).

4. Mangrove Api-Api Putih (*Avicennia alba*)

1) Klasifikasi Mangrove Api-Api Putih (*Avicennia alba*)

Klasifikasi *Avicennia alba* menurut Backer dan Brink (1965) adalah sebagai berikut :

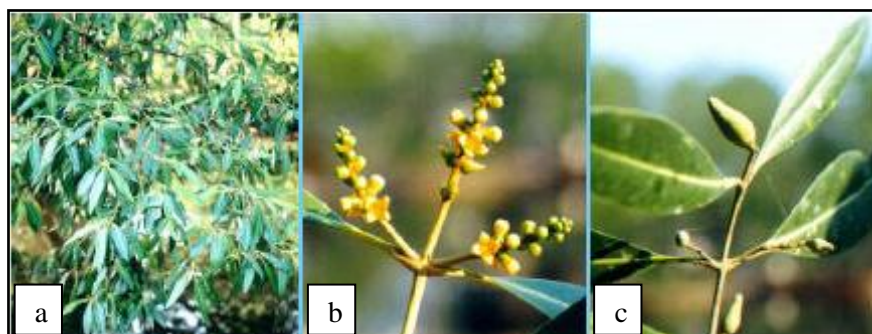
Kingdom	: Plantae
Filum	: Thacheophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Ordo	: Lamiales
Famili	: <i>Avicenniaceae</i>
Genus	: <i>Avicennia</i>
Spesies	: <i>Avicennia alba</i>

2) Moroflogi Mangrove Api-Api Putih (*Avicennia alba*)

Mangrove api-api putih (*Avicennia alba*) termasuk golongan pohon dengan ketinggian ± 15 meter. Kulit kayu berwarna keabu-

abu-abu atau gelap kecoklatan, beberapa tangkai terdapat tonjolan kecil, sementara yang lain sering memiliki permukaan yang halus. Pada bagian batang yang tua, kadang-kadang ditemukan serbuk tipis. Permukaan daun berwarna perak kelabu atau putih dengan susunan daun tunggal dan bersilangan, berbentuk *lanset* hingga lonjong dengan ujung runcing yang panjangnya 10-18cm, berada di ujung atau di ketiak daun pada pucuk dengan ukuran diameter 0,4-0,5 cm, jumlah kelopak 5 helai, mahkota 4, dan benang sari 4. Buah umumnya berbentuk kerucut seperti cabe atau biji jambu mete, berwarna hijau kekuningan dengan ukuran panjang 2,5-4 cm dan lebar 1,5-2 cm, permukaannya berambut halus (Nunung, 2011).

Mangrove api-api putih (*Avicennia alba*) merupakan jenis pionir pada habitat rawa mangrove di lokasi pantai yang terlindungi, juga di bagian yang lebih asin di sepanjang pinggiran sungai yang dipengaruhi pasang surut, serta di sepanjang garis pantai. Pada umumnya menyukai bagian muka teluk. Akarnya dapat membantu pengikatan sedimen dan mempercepat proses pembentukan daratan. Perbungaan terjadi sepanjang tahun. Genus ini kadang-kadang bersifat vivipar, di mana sebagian buah berbiak ketika masih menempel di pohon (Nunung, 2011).



Gambar 2.3 Tanaman mangrove api-api putih (*Avicennia Alba*) (a) daun, (b) bunga, (c) buah (sumber: <http://www.wetlands.or.id>)

3) Kandungan Mangrove Api-Api Putih (*Avicennia alba*)

Kandungan yang terdapat di dalam mangrove api-api putih (*Avicennia alba*) yaitu alkaloid, saponin, tanin, fenolik, flavonoid, triterpenoid, steroid, dan glikosida. Kandungan tersebut terdapat di dalam berbagai jaringan (buah/biji, daun, kulit biji, kulit batang, kayu, akar dan getah) dari spesies mangrove api-api putih (*Avicennia marina*, *Avicennia lanata*, dan *Avicennia alba*), yang mempunyai potensi sebagai pangan dan obat (Wibowo, 2009).

4) Metabolit Sekunder Mangrove Api-Api Putih (*Avicennia alba*)

Metabolit sekunder adalah senyawa yang disintesis oleh makhluk tumbuhan, mikrobial, atau hewan melewati proses biosintesis yang digunakan untuk menunjang kehidupan namun tidak vital (jika tidak ada tidak mati) sebagaimana gula, asam amino, dan asam lemak. Metabolit sekunder memiliki peranan pertahanan atau perlindungan diri terhadap musuh. Mikrobial dan tumbuhan baik darat maupun laut merupakan salah satu sumber utama bahan obat (Saifudin, 2011).

Metabolit sekunder biasanya tidak digunakan untuk memenuhi kebutuhan primernya (tumbuh dan berkembang) melainkan untuk mempertahankan eksistensinya dalam berinteraksi dengan lingkungannya. Beberapa kelompok metabolit sekunder yang

dihasilkan dari metabolit sekunder pada tumbuhan antara lain alkaloid, terpenoid, dan flavonoid (Saifudin, 2011).

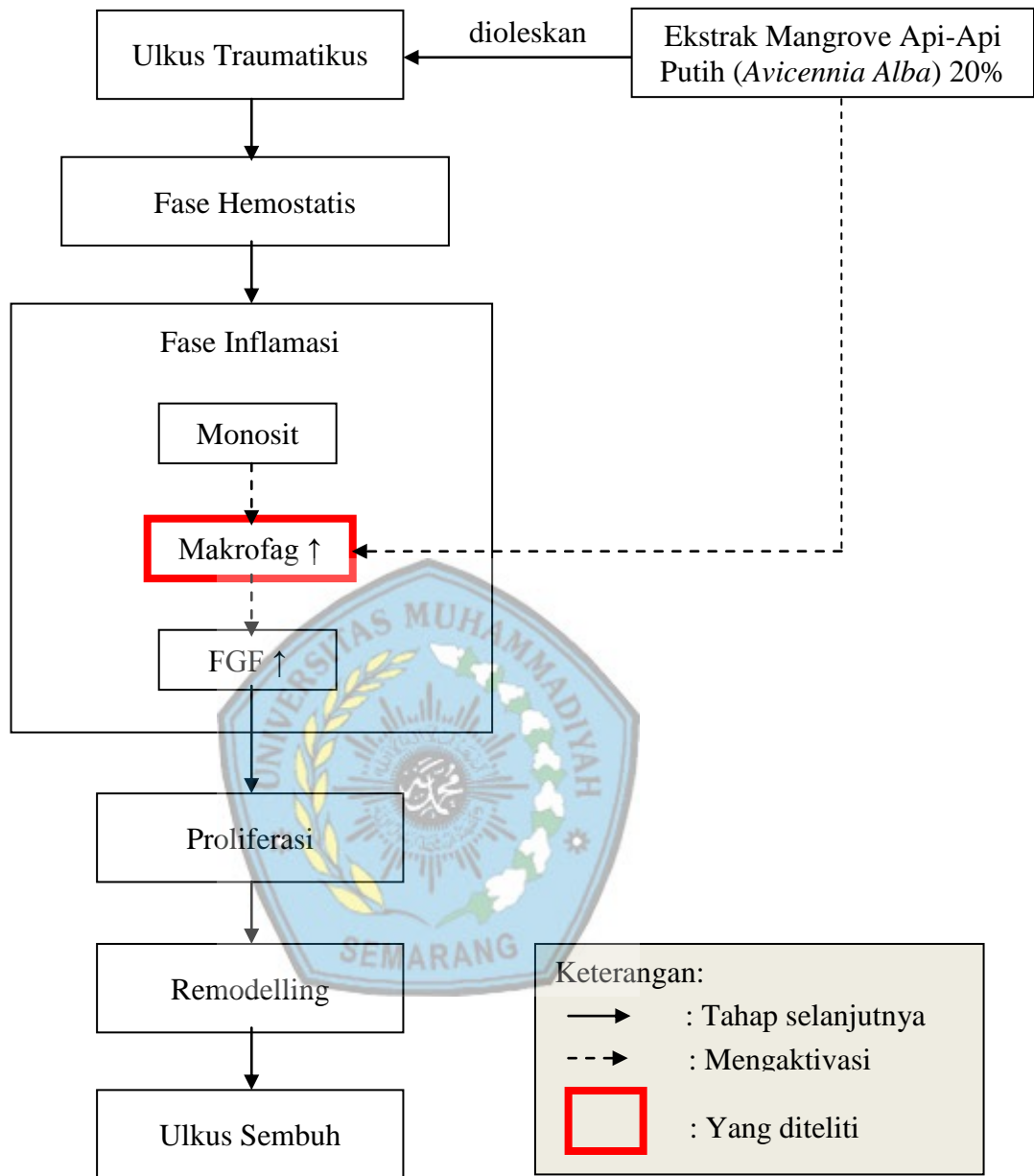
Avicennia alba salah satu jenis mangrove dengan nama lain api-api putih yang memiliki kandungan nutrisi dan senyawa fenolik cukup tinggi sebesar 11,73 mg yang bermanfaat sebagai antioksidan dan mempunyai peranan dalam proses penyembuhan luka. Mangrove api-api putih (*Avicennia alba*) juga telah dilaporkan bersifat non sitotoksik dan dapat digunakan sebagai bahan obat. Mangrove api-api putih (*Avicennia alba*) memiliki kandungan antara lain alkaloid, saponin, tannin, fenolik, flavonoid, triterpenoid, steroid, dan glikosida (Wulandari, 2015).

Kandungan saponin pada mangrove api-api putih (*Avicennia alba*) berperan sebagai antimikroba, antiradang, antibiotik, obat hemolitik, hipoglikemi, dan sitotoksik. Triterpenoid berperan sebagai antiradang dan antikarsinogenik. Mangrove api-api (*Avicennia alba*) kaya akan sumber *naphthoquinone*. *Naphthoquinone* dan flavonoid dapat memberikan aktivitas penyembuhan luka dan anti inflamasi secara signifikan. Daun mangrove api-api putih (*Avicennia alba*) memiliki kandungan fenolik yang cukup tinggi, yaitu sebesar 11,73 mg, sedangkan pada daun mangrove api-api (*Avicennia marina*) tidak menunjukkan adanya kandungan fenolik. Senyawa fenolik adalah antioksidan yang berperan menangkap radikal bebas penyebab inflamasi serta mempertahankan kondisi biologis agar tetap sehat. Mangrove api-

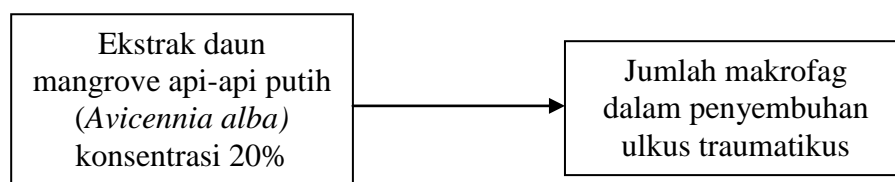
api (*Avicennia marina*) maupun mangrove api-api putih (*Avicennia alba*) memiliki kandungan nutrisi yang hampir sama dan berpotensi dalam penyembuhan luka. Kandungan nutrisi lebih banyak terdapat pada daun daripada biji (Wulandari, 2015).



B. Kerangka Teori



C. Kerangka Konsep



D. Hipotesis

Ekstrak daun mangrove api-api putih (*Avicennia alba*) konsentrasi 20% berpengaruh terhadap jumlah makrofag pada penyembuhan ulkus traumatikus.



