

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Mukosa Mulut

Mukosa adalah lapisan basah yang berkontak dengan lingkungan eksternal, yang terdapat pada saluran pencernaan, rongga hidung, dan rongga tubuh lainnya^{4,5,6}. Pada rongga mulut, lapisan ini dikenal dengan *oral mucous membrane* atau *oral mucosa*^{4,5,6}. Oral mukosa dapat berfungsi sebagai: (1) proteksi yaitu melindungi jaringan yang lebih dalam pada rongga mulut dengan bertindak sebagai pelindung utama dari iritan (2) sensasi yaitu memberikan informasi tentang hal-hal yang terjadi di rongga mulut dan menerima stimulus dari luar mulut (3) sekresi yaitu mengeluarkan saliva yang dihasilkan oleh kelenjar liur yang menjaga kelembaban oral mukosa^{4,5,6}.

Berdasarkan struktur perbedaan regional, diferensiasi dan kecepatan penggantian sel, maka mukosa mulut dapat diklasifikasikan dalam tiga tipe^{4,5,6}: (1) Mukosa penutup, yaitu mukosa yang menutupi sebagian besar rongga mulut termasuk bibir, pipi, bagian basal prosesus alveolaris, forniks vertibulum, dasar mulut, permukaan ventral lidah dan palatum molle. Epitel mukosa ini sebagian besar adalah epitel gepeng berlapis non-keratin. Lamina proprianya adalah jaringan ikat jarang dan sangat kaya pembuluh darah serta mengandung kolagen dan elastin. Submukosanya mengandung jaringan adiposa, kelenjar liur dan otot-otot. (2) Mukosa mastikasi, yaitu mukosa yang menutupi palatum dan prosesus alveolaris (gingiva). Epitel mukosa ini biasanya epitel gepeng berlapis berkeratin, lamina proprianya adalah jaringan ikat kolagen padat dengan vaskularisasi sedang. (3) mukosa khusus, yaitu mukosa dorsal lidah yang berfungsi sebagai pengecap^{4,5,6}.

Salah satu fungsi epitel oral adalah membentuk *barrier* yang tidak permeabel. Tidak seperti epitel pada intestinum, epitel rongga mulut tidak memiliki kapasitas absorpsi. Permeabilitas di setiap regio berbeda-beda, tergantung ketebalan *barrier* epitel dan pola maturasi. Salah satu epitel yang paling tipis adalah epitel dasar mulut, dapat menjadi lebih permeabel daripada

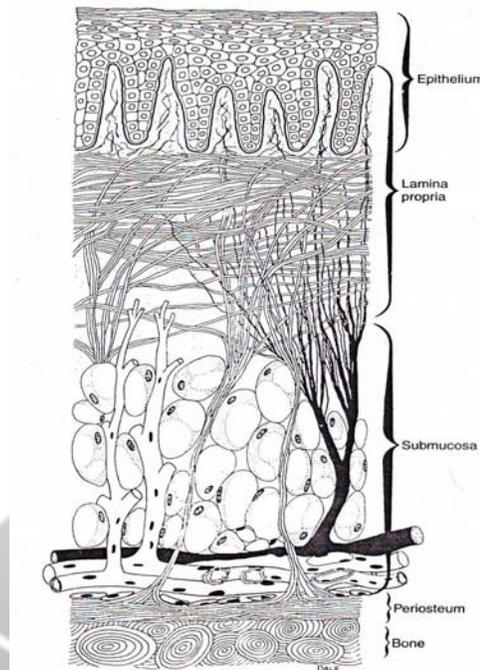
area lain, dan bisa digunakan sebagai lokasi administrasi obat-obatan tertentu. Mukosa oral memiliki kemampuan untuk membatasi penetrasi toksin dan antigen-antigen yang dihasilkan oleh mikroorganisme di rongga mulut kecuali di beberapa regio tertentu di *dentogingival junction*^{4,5}.

Jaringan ikat yang mendukung epitel mulut disebut lamina propria. Lamina propria dapat dibagi menjadi dua lapisan, yaitu lapisan papila permukaan dan lapisan retikular yang lebih dalam. Perbedaan dari kedua lapisan tersebut adalah pada susunan serat kolagennya. Pada lapisan papila, serat kolagennya tipis, sedangkan pada lapisan retikular serat kolagennya tebal^{4,5}.

Lamina propria terdiri dari pembuluh darah, elemen neuron, dan sel-sel. Sel-sel tersebut antara lain fibroblas, makrofag, sel mast dan sel-sel inflamasi. Fibroblas adalah sel utama pada lamina propria mukosa mulut. Fibroblas bertanggung jawab dalam memperbanyak dan penggantian serat dan *ground substance*. Oleh karena itu fibroblas memainkan peran penting dalam mempertahankan integritas jaringan^{4,5}.

Aliran darah yang melewati mukosa mulut yang terbesar adalah pada gingiva, tetapi pada semua regio mukosa mulut, aliran darahnya lebih besar daripada kulit. Pada kulit, pembuluh darah dan aliran darah berperan dalam regulasi temperatur, tapi tidak pada mukosa rongga mulut manusia. Mukosa rongga mulut tidak memiliki cukup *arteriovenous shunts* (substitusi sistem arteri-vena) tetapi memiliki banyak arteri dan kapiler yang beranastomosis dan berkontribusi terhadap kemampuannya untuk sembuh lebih cepat daripada kulit setelah injuri^{4,5}.

Nutrisi epitel bergantung pada difusi metabolit melalui lamina basal dan bagian-bagian lamina propria. Proses difusi ini dipermudah dengan adanya papil-papil yang memperluas daerah kontak antara epitel dan lamina propria^{4,5,6}. Sistem persarafan untuk membran mukosa oral sebagian besar terdiri dari saraf sensoris^{4,5}.

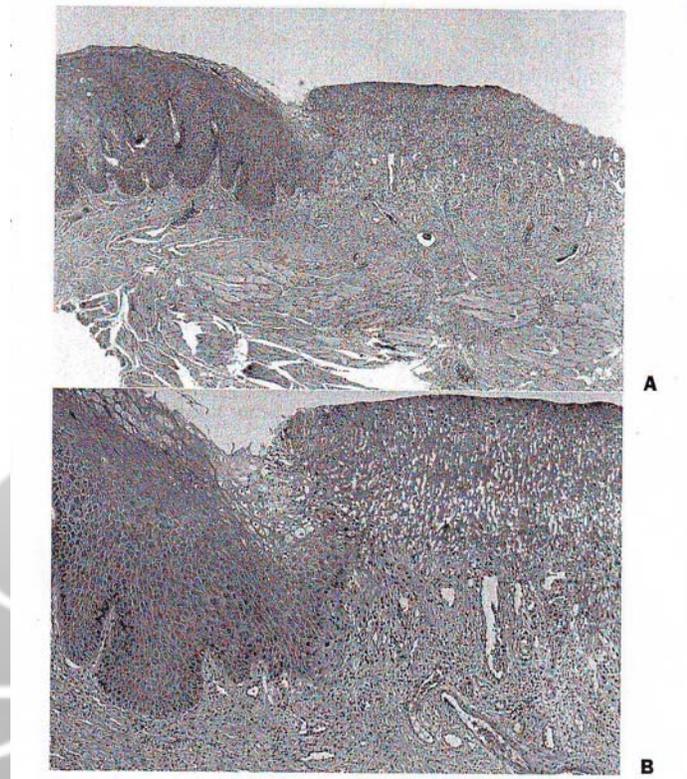


Gambar 2.1. Struktur Mukosa Mulut⁵.

2.2 Ulserasi mukosa mulut

Ulserasi adalah keadaan jaringan lunak mulut yang kehilangan lapisan epitel yang terjadi akibat trauma mekanis atau khemis seperti obat-obatan atau bahan alergen^{1,2}.

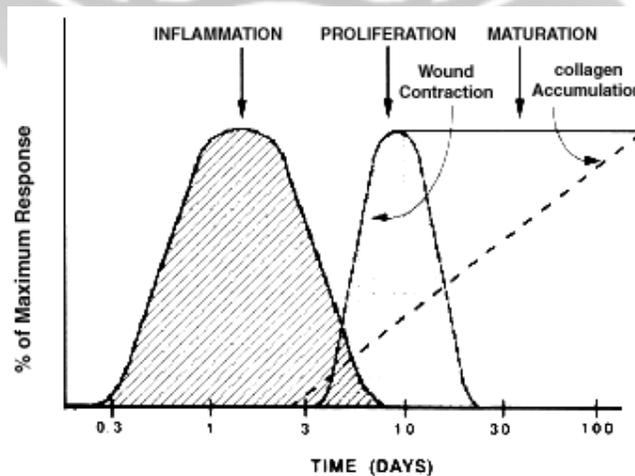
Ada dua jenis kondisi ulserasi yaitu ulserasi akut reaktif dan ulserasi kronik reaktif². Gambaran klinis ulserasi akut reaktif menunjukkan gejala inflamasi akut termasuk rasa sakit, kemerahan dan pembengkakan^{2,7}. Area ulserasi ditutupi eksudat fibrin berwarna putih kekuningan dan dikelilingi daerah kemerahan^{2,7}. Sedangkan pada ulserasi kronik, terjadi sedikit atau tanpa rasa sakit. Area ulserasi ditutupi membran kuning dan dengan tepi sedikit menonjol yang menandakan adanya hiperkeratosis. Gambaran histopatologik ulserasi akut menunjukkan hilangnya permukaan epitel yang diganti oleh jaringan fibrin yang sebagian besar mengandung neutrofil^{2,7}. Bagian dasar menunjukkan dilatasi kapiler dan pembentukan jaringan granulasi. Sedangkan pada ulserasi kronik tampak jaringan granulasi dengan jaringan parut di bagian yang lebih dalam^{2,7}.



Gambar 2.2. Gambaran histopatologi ulserasi kronik²

2.3 Penyembuhan ulserasi

Tahap-tahap penyembuhan dapat dibagi menjadi tiga, yaitu tahap inflamasi, tahap fibroplastik dan tahap *remodeling*⁸.



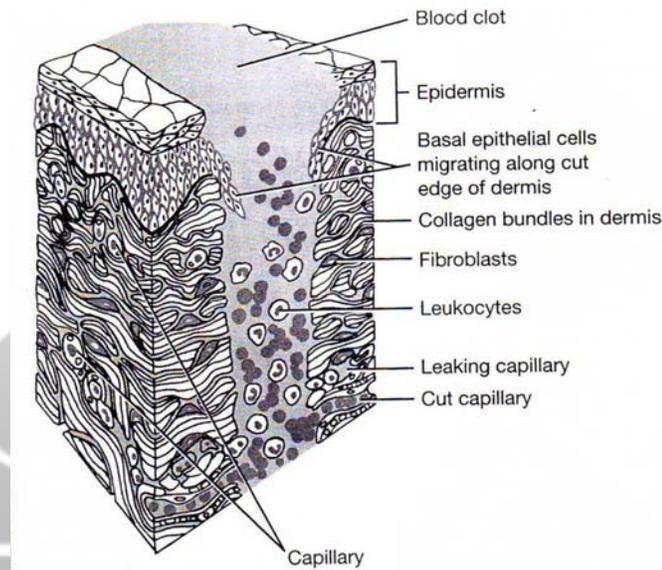
Gambar 2.3. Tahap proses penyembuhan luka⁹

Tahap inflamasi dimulai saat terjadi *injury* jaringan dan saat tidak ada faktor lain yang memperpanjang inflamasi yang berlangsung selama 3-5 hari. Ada dua fase pada tahap inflamasi. Pertama adalah fase vaskular. Fase ini dimulai dengan vasokonstriksi awal pembuluh darah yang terganggu akibat dari normal *vascular tone*. Vasokonstriksi ini memperlambat aliran darah ke area *injury* dengan terjadinya koagulasi darah. Dalam beberapa menit, histamin dan prostaglandin E1 serta E2 bergabung dengan sel darah putih, menyebabkan vasodilatasi dan membuka ruangan kecil antara sel endotel, sehingga plasma keluar dan leukosit bermigrasi ke dalam jaringan interstitial⁸. Fibrin dari transudat plasma yang disebabkan obstruksi limfatik dan transudat plasma berakumulasi pada area *injury* yang berfungsi sebagai kontaminan. Pengumpulan cairan ini disebut edema^{7,8}.

Tanda utama inflamasi adalah eritema (*rubor*), edema (*tumor*), rasa panas (*kalor*), dan rasa sakit (*dolor*) serta hilangnya fungsi (*functi laesa*). Rasa panas dan eritema disebabkan vasodilatasi pembuluh darah. Pembengkakan disebabkan oleh transudasi cairan. Rasa sakit dan hilangnya fungsi disebabkan oleh pelepasan histamin, kinin, dan prostaglandin yang dibebaskan oleh leukosit, seperti akibat tekanan edema⁸.

Kedua adalah fase selular. Fase ini dipicu oleh aktivasi serum komplemen akibat trauma jaringan. Produk *complement-split*, terutama C3a dan C5a bertindak sebagai faktor kemotaksis dan menyebabkan PMN mengalami marginasi dan diapedesis. Saat berkontak dengan material asing, netrofil melepaskan kandungan lisosomnya (degranulasi). Enzim lisosom(terutama terdiri dari protease) bekerja menghancurkan bakteri dan benda asing serta membersihkan jaringan nekrotik. Pembersihan debris juga dilakukan makrofag, yang memfagosit material asing dan jaringan nekrotik. Pada saat yang sama limfosit (B dan T) berakumulasi pada area *injury*. Limfosit B dapat mengenali antigen, memproduksi antibodi yang membantu memori sistem imun dalam mengidentifikasi benda asing, serta berinteraksi dengan komplemen untuk melisis benda

asing. Limfosit T dibagi menjadi tiga kelompok (1) Sel T *helper* yang menstimulasi proliferasi dan differensiasi sel B; (2) Sel T *suppressor* yang mengatur kerja sel T *helper*; (3) Sel T sitotoksik (*killer*) melisiskan sel yang membawa antigen asing⁸.



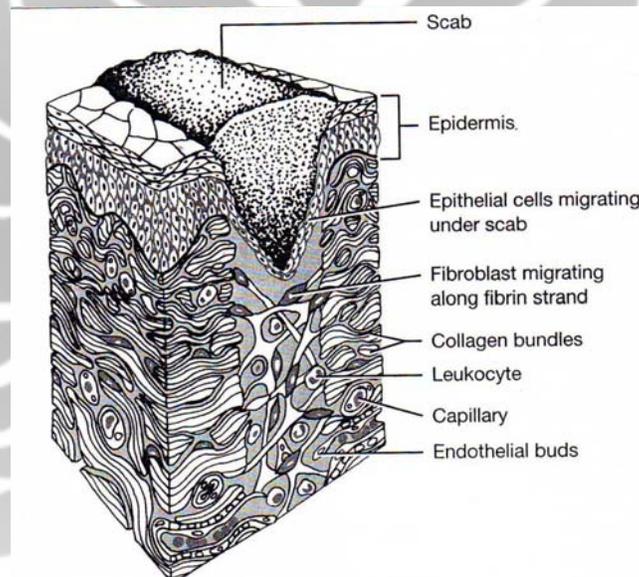
Gambar 2.4. Tahap inflamasi⁸.

Tahap fibroplastik. Serabut-serabut fibrin yang berasal dari koagulasi darah, akan menutup luka dengan membentuk anyaman dimana fibroblas dapat mulai meletakkan substansi dasar dan tropokolagen. Substansi dasar terdiri dari beberapa mukopolisakarida yang bertindak menguatkan serat kolagen. Fibroblas menyebabkan perubahan bentuk dan sirkulasi sel mesenkim pluropotensial sehingga dimulai produksi tropokolagen pada hari ke-3 atau ke-4 setelah *injury*. Fibroblas juga mensekresikan *fibronectin*, suatu protein yang memiliki banyak fungsi⁸. *Fibronectin* membantu menstabilkan fibrin, mengenali benda asing yang harus diangkat oleh sistem imun, yang bertindak sebagai faktor kemotaksis bagi fibroblast, serta membantu makrofag di sepanjang serabut fibrin untuk memfagosit fibrin oleh makrofag. Anyaman fibrin juga digunakan oleh kapiler baru yang terbentuk dari pembuluh darah di sepanjang tepi luka untuk menyatukan luka⁸. Seiring dengan meningkatnya pertumbuhan sel baru, terjadi fibroplasia dan fibrinolisis yang disebabkan oleh plasmin

dibawa kedalam oleh kapiler baru untuk mengangkat anyaman fibrin yang tak diperlukan lagi⁸.

Tropokolagen yang dideposit oleh fibroblas akan mengalami *Cross-linking* dan memproduksi kolagen. Awalnya kolagen diproduksi dalam jumlah banyak dan susunannya tidak teratur. Orientasi yang buruk dari serat kolagen menurunkan keefektifan kolagen menghasilkan *wound strength*. Walau susunan kolagen buruk, *wound strength* secara cepat meningkat pada tahap fibroplastik, yang normalnya bertahan dua sampai tiga minggu⁸.

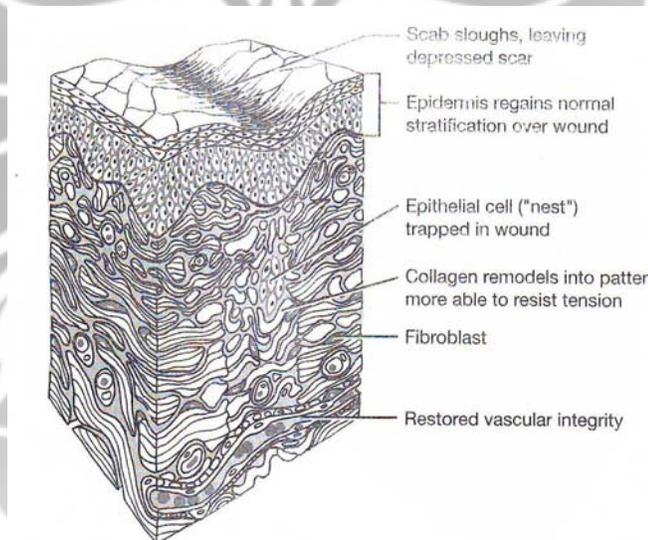
Secara klinis, luka pada akhir tahap fibroplastik akan kaku, karena banyaknya kolagen, serta tampak eritema karena tingginya vaskularisasi⁸.



Gambar 2.5. Tahap fibroblastik⁸

Tahap remodelling merupakan tahap akhir penyembuhan luka. Pada tahap ini serat kolagen secara acak dihancurkan dan digantikan dengan serat kolagen baru dengan orientasi lebih baik dalam menahan *tensile force* luka. *Wound strength* meningkat lambat tapi tidak sebesar peningkatan pada tahap fibroplastik. Kekuatan luka tidak pernah lebih dari 80-85% dari jaringan yang tidak mengalami *injury*. Karena serat kolagen yang berorientasi baik lebih efisien, maka hanya dibutuhkan sedikit,

sehingga kelebihan kolagen dihilangkan, dan luka yang memungkinkan jaringan parut menjadi lebih lunak. Saat metabolisme luka menurun, vaskularisasi juga menurun, sehingga eritema hilang. Elastin yang ditemukan pada kulit normal dan ligamen tidak digantikan selama penyembuhan luka, sehingga *injury* pada jaringan tersebut menyebabkan hilangnya fleksibilitas sepanjang jaringan parut. Kontraksi luka adalah proses akhir yang dimulai pada akhir tahap fibroplastik dan berlangsung selama awal *remodeling*. Pada beberapa kasus, kontraksi luka berperan pada penyembuhan luka. Walau mekanismenya belum jelas, selama kontraksi luka, bagian tepi luka bermigrasi ke arah satu sama lainnya. Pada luka yang tidak atau tidak akan digantikan oleh proses aposisi, kontraksi luka akan mengurangi ukuran luka⁸.



Gambar 2.6. Tahap *remodelling*⁸

Penyembuhan Luka Primer

Proses ini meliputi tahap-tahap : *0 jam* luka terisi bekuan darah , *3-24 jam* neutrofil dari tepi-tepi luka menginfiltrasi bekuan darah, mitosis mulai tampak pada sel basal epitel, *hari ke-3* neutrofil digantikan makrofag, jaringan granulasi mulai tampak, *hari ke-5* ruang luka terisi jaringan granulasi, neovaskularisasi maksimal, mulai tampak serabut kolagen dan proliferasi

epitel maksimal, *minggu ke-2* terdapat proliferasi fibroblast dan akumulasi kolagen, inflamasi dan pembentukan pembuluh darah baru sebagian besar telah menghilang⁷.

Penyembuhan Luka Sekunder

Terjadi jika jaringan yang hilang lebih luas, seperti pada infark, ulserasi, pebentukan abses dan luka-luka yang luas. Banyak jaringan granulasi tumbuh dari tepi kedalam luka untuk mengisi defek, tetapi pada waktu bersamaan luka mengkerut, sehingga ukuran defek lebih kecil dari asalnya⁷.

2.4 Hidrogen Peroksida

Hidrogen peroksida (H_2O_2) adalah larutan bening, tidak berwarna, tampilannya seperti air, dan mampu membentuk radikal bebas oksigen^{10,11}. Pada konsentrasi tinggi H_2O_2 dapat berbau asam (*acidic odor*)¹⁰.

Hidrogen Peroksida adalah bahan oksidator kuat yang dapat terurai menjadi oksigen dan diperantarai oleh enzim, seperti peroksidase¹². Hidrogen Peroksida merupakan salah satu jenis oksigen reaktif yang menginisiasi terbentuknya radikal hidroksil yang bersifat tidak stabil. Jika radikal bebas yang dihasilkannya berlebihan, merupakan antigen yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan karena menyerang protein, lipid, karbohidrat dan DNA sehingga akan menginduksi sistem imunitas^{13,14}. Dalam bentuk cairan murni H_2O_2 merupakan asam lemah dan radikal bebas yang banyak terbentuk adalah OH ¹⁵. Radikal bebas ini dapat mendegradasi komponen-komponen dari jaringan ikat, biasanya kolagen dan asam hialuronik sehingga akan menyebabkan efek patologis pada mukosa mulut¹².

Netrofil memiliki pertahanan yang efektif dalam melawan infeksi bakteri dan jamur melalui sistem H_2O_2 -*halida-myeloperoksidase*. Pada sistem ini, hidrogen peroksida mengoksidasi Cl^- membentuk asam hypochlorus (HOCl) dengan menggunakan enzim myeloperoksidase yang ditemukan dalam granula neutrofil. HOCl merupakan oksidan kuat yang dengan cepat menyerang sekelompok besar molekul target seperti giugus amin, asam amino dan nukleutida. Melalui cara ini, sel-sel fagosit dapat memediasi sitotoksisitas intraseluler dan ekstraseluler¹⁶.

2.5 Sodium Klorida

NaCl disebut juga garam meja, merupakan garam penting untuk salinitas air laut dan cairan ekstraselular pada organisme multiselular¹⁷. NaCl 0.9 % adalah larutan elektrolit yang steril, nonpirogenik, yang digunakan untuk irigasi steril, pencucian, pembilasan dan sebagai pelarut. Setiap 100 ml NaCl 0.9% terdiri dari 900 mg sodium klorida, dengan pH 5.6. Larutan ini isotonis dan memiliki kandungan elektrolit ion Na dan ion Cl masing-masing 154 mEq/l. Ion Na merupakan kation utama dalam cairan ekstraselular yang memiliki peran penting dalam terapi gangguan cairan dan elektrolit. Sedangkan ion Cl memiliki peran sebagai buffer ketika oksigen dan karbon dioksida bertukar dalam sel darah merah¹⁷.

NaCl 0.9% ini tidak bersifat bakteriostatik dan bukan merupakan agen antimikroba. Irigasi NaCl 0.9% secara umum diakui biokompatibel dengan organ dan jaringan hidup¹⁷. Cairan ekstraselular mempunyai tekanan osmotik yang sama dengan larutan NaCl 0.9 %. Dengan kata lain, cairan ekstraselular bersifat isotonis dengan larutan NaCl 0.9%¹⁸.

2.6 Aloe Vera

2.6.1 Klasifikasi¹⁹

Kingdom	: Plantae
Filum	: Anthophyta
Kelas	: Monocotyledonae
Sub kelas	: Liliidae
Orde	: Liliales
Famili	: Aloeaceae
Genus	: Aloe
Spesies	: Barbadensis

2.6.2 Habitat

Aloe vera tumbuh pada area yang kering dan hangat, terutama di bagian selatan Eropa, Asia, dan Afrika (University of Wisconsin, 1999). Aloe vera dapat ditemukan hampir di seluruh dunia, biasanya ditanam sebagai tanaman rumah atau karena manfaat medikasinya. Tanaman ini dapat tumbuh dengan baik apabila mendapat sinar matahari penuh dan tidak membutuhkan banyak air. Namun tanaman ini pada suhu di bawah 0°C tidak tumbuh dengan baik¹⁹.

2.6.3 Morfologi

Aloe vera adalah tumbuhan hijau jenis rumpun dengan daun yang berdaging tebal, berujung runcing, tersusun sirkular dan berwarna hijau keabuan. Beberapa Aloe vera ada yang memiliki bintik-bintik merah. Pada musim panas aloe vera berbunga tubular yang berwarna kuning. Aloe vera *barbadensis* dapat tumbuh hingga mencapai tiga kaki, namun kebanyakan hanya setinggi 1-2 kaki¹⁹.

2.6.4 Kandungan dan Kegunaan.

Aloe vera mengandung sejumlah besar komponen yang aktif secara biologis yang terdiri dari :

Tabel 1: Kandungan dan manfaat *Aloe vera* ^{19,20,21,22,23.}

Unsur	Kandungan	Manfaat
Asam Amino	Lisin, leusin. Histidin, methionin, phenylalanine	Untuk memenuhi kebutuhan metabolisme tubuh
Antrakuinon	Aloe emodin, Asam Aloetic, aloin, antracine, antranol, barbaloin, asam chrysophanic, emodin, etherpal oil, asam cinnamonic, isobarbaloi, resistannol	Pada konsentrasi rendah dapat sebagai analgetik, antibakteri, antijamur, dan antivirus Pada konsentrasi tinggi dapat menimbulkan toksisitas (laksatif)
Enzyms	Aliiase, alkalin phosphatase, amilase, karboksi peptidase, katalase, selulose, lipase, peroksidase, bradikinase	Dapat memecah glukosa dan lemak Dapat membantu pencernaan dan pengunyahan dan dapat membantu meningkatkan absorpsi nutrisi
Hormon	Auksin dan Giberrellins	Membantu proses penyembuhan dan sebagai anti inflamasi
Lignin	Substansi dasar Selulosa	Membantu kekuatan penetrasi lidah buaya pada kulit Sebagai carrier untuk komponen lain
Mineral	Ca, Cr, Cu, Fe, Mg, Ma, K, Na, Zn	Essensial untuk kesehatan tubuh dengan berinteraksi dengan vitamin dan elemen lainnya
Asam Salisilat	Komponen dalam aspirin	Sebagai analgetik dan anti inflamasi
Saponin	Glycosin	Substansi pada sabun yang digunakan untuk pembersihan dan antiseptik
Sterols	Kolesterol, campesterol,	Sebagai antiinflamasi, antiseptik, dan

	lupeol, β -sisosterol	analgetik
Karbohidrat	Monosakarida : glukosa dan fruktosa Polisakarida: polimanosa atau glukomanosa	Sebagai antiinflamasi dan antivirus
Vitamin	A, C, E, B, Choline, B-12, Asam folat	Vitamin A,C,E : sebagai antioksidan, yang dapat menetralsir radikal bebas Vitamin B & Choline : membantu metabolisme asam amino Vitamin B-12 : untuk memproduksi sel darah merah Asam Folat : untuk membantu perkembangan sel darah.

2.7 Kerangka Teori

1. Hidrogen peroksida 10% \Rightarrow H_2O + O_n (Radikal bebas oksigen)
2. O_n (Antigen) \rightarrow Jaringan mukosa \rightarrow ulserasi mukosa mulut
3. Ulserasi mukosa mulut + *Aloe`s anti-inflammatory agents* :



Penyembuhan ulserasi mukosa mulut