

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Telaah Pustaka

##### 1. Tanaman Kamboja (*Plumeria acuminata Ait*)

###### a. Sistematika Tumbuhan Kamboja (*Plumeria acuminata Ait*)

Sinonim : *Plumeria acutifolia poir*

Klasifikasi

Kingdom : *Plantae* (Tumbuhan)

Sub kingdom : *Tracheobionta* (Tumbuhan berpembuluh)

Super divisi : *Spermatophyta* (Menghasilkan biji)

Divisi : *Magnoliophyta* (Tumbuhan berbunga)

Kelas : *Magnoliopsida* (Berkeping dua / dikotil)

Sub kelas : *Asteridae*

Ordo : *Gentianales*

Famili : *Apocynaceae*

Genus : *Plumeria*

Spesies : *Plumeria accuminata Ait*

(Hariana, 2007)

###### b. Karakteristik

Iklm tropis yang di miliki oleh Indonesia sesuai dengan kebutuhan hidup dari *Plumeria acuminata Ait*. Biasanya *Plumeria acuminata Ait* ini berpohon kecil dengan daun yang panjang seperti

(Djati, 1995). Daun *Plumeria acuminata Ait* berbentuk

lonjong dengan kedua ujungnya meruncing dan agak keras serta urat-urat daunnya juga menonjol. Secara kasat mata daunnya mudah rontok (Thomas, 1992).



Gambar 1. Daun *Plumeria acuminata* Ait

### c. Kandungan dan Manfaat

Daun *Plumeria acuminata* Ait mengandung fulvoplumerin serta minyak menguap yang terdiri dari geraniol, sitronellol, linallol, farmnesol dan fenil alkohol. Selain itu tanaman ini juga mengandung agoniadin, plumerid, fuvoplumerin, asam plumerat, asam serotinat. Plumerid merupakan suatu zat pahit beracun yang berkhasiat sebagai laksan dan diuretik (Dalimartha, 2003). Sedangkan fuvoplumerin memperlihatkan daya mencegah pertumbuhan bakteri (Tampubolon, 1981). Selain itu daun *Plumeria acuminata* Ait mengandung saponin, flavonoida, polifenol serta alkaloid (Syamsuhidayat, 1991). Akan tetapi yang berfungsi sebagai antiinflamasi adalah flavonoid, saponin dan minyak atsiri. Kebanyakan tumbuhan yang mengandung flavonoid

di gunakan sebagai pengobatan tradisional. Flavonoid

mempunyai aktifitas farmakologis seperti antikanker, anti microbial, antiviral, anti inflamasi, imunomodulatori dan aktifitas anti trombik (Kim, *et al.*, 2004). Menurut Robinson (1995), flavonoid mempunyai aktivitas antiinflamasi karena dapat menghambat *aldoreduktase*, *monoaminase oksidase*, *protein kinase*, *DNA polymerase* dan *lipooksidase*. Penghambatan *lipooksidase* dapat menimbulkan pengaruh yang luas karena aksi *lipooksigenase* merupakan langkah awal pada jalur yang menuju eikosanoid seperti prostaglandin dan tromboksan maka dari itu flavonoid dapat menghambat prostaglandin. Di samping itu flavonoid juga menghambat banyak reaksi oksidasi, baik secara enzim dan nonenzim. Silimarin dari *Silybum marianum* adalah senyawa yang paling terkenal dari flavonoid yang di yakini melindungi membran sel hati dan menghambat sintesis prostaglandin. Flavonoid tertentu juga dapat menurunkan agregasi platelet dan jenis flavonoid seperti fitoaleksin merupakan komponen abnormal yang hanya dibentuk sebagai tanggapan terhadap infeksi atau luka (Robinson, 1995). Langkah yang paling penting dari proses penyembuhan awal pada luka adalah pembentukan jaringan granulasi. Fitur histologis jaringan granulasi merupakan karakteristik dalam proliferasi pembuluh darah kecil baru (angiogenesis) dan fibroblas. Efek dari saponin pada fibroblas adalah mensistesis fibronektin. Fibronektin adalah salah satu komponen penting dalam matrik ekstraseluler dan dikenal untuk

1998). Kandungan mentol dari minyak atsiri memiliki aktivitas sebagai anti radang, bahkan beberapa jenis dari minyak atsiri dapat digunakan sebagai iritasi arthritis dan rematik sedangkan minyak atsiri yang mengandung senyawa azulela telah digunakan secara luas untuk mengobati radang selaput lendir. Pada konsentrasi tinggi, minyak atsiri dapat digunakan sebagai anestetik local yang digunakan untuk mengatasi sakit gigi. Manfaat minyak atsiri lainnya ialah sebagai parfum, kosmetik, pengharum ruangan, pengharum sabun, pasta gigi serta pemberi cita rasa pada makanan (Agusta, 2000). Minyak atsiri yang terdapat dalam tumbuhan biasanya juga digunakan dalam pengobatan umumnya dipakai setelah diekstraksi atau disuling dari sumbernya, misalnya minyak kayu putih. Senyawa ini juga larut dengan baik dalam lemak, sehingga kebanyakan minyak atsiri menimbulkan iritasi pada kulit dan selaput lendir. Kandungan minyak atsiri seperti limonena, *p*-simena,  $\alpha$ -pinena dan falendrena dapat menyebabkan radang dan kulit memerah akan tetapi, kandungan lain senyawa ini yang turunannya oksigen dari monoterpena seperti linallol, geraniol dan sineol justru memiliki aktivitas sebagai antiradang (Agusta, 2000).

## **2. Membrana Mukosa Mulut**

### **a. Mukosa Rongga Mulut**

Menurut Cate (1985) rongga mulut dibatasi oleh membran mukosa yang terdiri dari dua lapisan, yaitu lapisan epitelial dan lapisan

ini memiliki kemampuan untuk beradaptasi dengan lingkungan. Kedua jaringan tersebut yaitu

epithelium dan jaringan ikat membentuk satu fungsi bersama, sehingga mukosa mulut dapat dianggap sebagai suatu organ. Mukosa mulut mempunyai banyak fungsi, fungsi utama adalah melindungi jaringan dibawahnya dari tekanan mekanis akibat menggigit dan mengunyah makanan serta abrasi permukaan akibat aktivitas mastikasi tersebut (Chrismawaty, 2003). Brand dan Isselhard (1994) mengatakan bahwa membran mukosa mulut dapat dibagi menjadi tiga katagori, yaitu (a) Mukosa khusus : mukosa ini berada pada permukaan atas, atau dorsum lidah ; (b) Mukosa pengunyahan : mukosa ini melapisi jaringan gingiva dan palatal yang mengalami trauma atau tekanan selama pengunyahan ; (c) Mukosa penutup : merupakan semua mukosa pada rongga mulut lainnya.

#### **b. Gingiva**

Gingiva adalah bagian mukosa mulut yang mengelilingi gigi. Gingiva melekat ke gigi dan tulang alveolus (Mjor dan Fejorskow, 1991). Brand dan Isselhard (1994) mengatakan bahwa gingiva dibentuk oleh gingiva bebas dan gingiva cekat. Tersusun oleh mukosa yang sangat padat yaitu mukosa pengunyahan yang dilindungi oleh lapisan tipis epitel berkeratinisasi. Lapisan dalam mukosa berisi serabut kolagen yang padat. Selama pengunyahan, makanan menekan gigi dan gingiva yang mengelilingi leher gigi. Tekanan dari makanan tersebut yang menyebabkan epitel gingiva menjadi berkeratinisasi.

Menurut Brand dan Isselhard (1994) gingiva dihubungkan ke gigi

oleh serabut kolagen. Serabut kolagen dibentuk oleh fibroblas yang merupakan sel utama pada jaringan ikat. Fibroblas ditemukan dalam jumlah yang banyak diantara berkas-berkas kolagen pada jaringan gingiva. Sel-sel limfoid secara normal ada juga pada perlekatan epitel dan jaringan ikat didekatnya. Sel-sel ini dapat mengenal antigen dan berperan melawan infeksi. Sel-sel mast juga terdapat pada jaringan ikat gingiva, terutama dekat pembuluh darah (Mjor dan Fejorskow, 1991).

### **3. Luka dan Penyembuhan Luka**

Luka adalah hilang atau rusaknya sebagian jaringan tubuh. Keadaan ini dapat disebabkan oleh trauma benda tajam atau tumpul, perubahan suhu, zat kimia ledakan sengatan listrik atau gigitan hewan (Sjamsuhidajat, 2004). Menurut Tambayong 2000, luka adalah rusak atau terputusnya keutuhan jaringan yang disebabkan cara fisik atau mekanik. Setiap jenis luka menimbulkan peradangan merupakan reaksi tubuh terhadap cedera. Luka dapat sembuh dengan dua cara, baik dengan penyembuhan primer, cepat tanpa sepsis dan dengan sedikit jaringan parut atau penyembuhan sekunder lambat dengan granulasi mungkin dengan discharge pus dan akhirnya dengan banyak jaringan parut (King, 2001)

Luka menyebabkan terjadinya pemutusan secara anatomis dan fungsional dari kontinuitas jaringan. Pemutusan ini diikuti oleh kematian atau kerusakan seluler (Pinheiro, *et al.*, 2004). Tipe luka

bedah dengan tepi luka yang berdekatan akan mengalami penyembuhan primer. Tepi luka tersebut hanya dipisahkan oleh jendalan tipis dan menyebabkan terjadinya mekanisme penyembuhan regenerasi. Mekanisme tersebut akan mengembalikan jaringan yang terluka ke pola dan fungsi semula. Tipe luka bedah dengan tepi luka tidak berdekatan akan membutuhkan pembentukan jaringan granulasi untuk membentuk suatu penghubung. Tipe luka tersebut akan mengalami penyembuhan sekunder. Mekanisme penyembuhan pada penyembuhan sekunder adalah mekanisme perbaikan (*repair*). Mekanisme tersebut tidak mengembalikan anatomi dan fungsi normal jaringan yang terluka (Harrison, 1991). Penyembuhan luka dalam rongga mulut, terutama luka pada gingiva seringkali tidak meninggalkan jaringan parut. Jaringan parut yang terbentuk langsung mengalami proses remodeling sehingga struktur jaringan yang terluka dapat kembali normal (Cate, 1985). Penyembuhan primer dan penyembuhan sekunder memiliki perbedaan dalam beberapa hal. Perbedaan ini mengakibatkan lebih lamanya proses penyembuhan sekunder. Pada umumnya kerusakan jaringan pada penyembuhan sekunder lebih luas dan mengandung lebih banyak sel nekrotik serta eksudat yang harus dibersihkan, sehingga pembentukan jaringan granulasi memegang peranan lebih besar. Perbedaan lain terletak pada adanya reaksi radang yang lebih kuat. Pada penyembuhan sekunder terlihat jaringan granulasi yang hampir selalu diliputi leukosit yang lebih padat. Pada penyembuhan sekunder juga

penyembuhan ini hampir selalu berakibat pada pembentukan jaringan parut dan disertai dengan hilangnya fungsi jaringan (Robbins & Kumar, 1992). Penyembuhan luka dapat di bagi menjadi tiga fase, yaitu fase inflamasi atau peradangan, fase proliferasi dan fase penyudahan atau remodeling jaringan yang rusak (Sjamsuhidayat & Win, 2004).

### 1) Fase Inflamasi

Inflamasi merupakan reaksi jaringan hidup terhadap semua bentuk cedera (Harrison, 1991). Benda asing atau stimulus lain akan mengaktivasi makrofag untuk memproduksi mediator inflamasi dan mengaktivasi sistem komplemen yang memicu respon vaskuler dan seluler. Respon tersebut meliputi vasodilatasi kapiler, peningkatan permeabilitas, dan gerak kemotaktik lekosit pada area radang. Netrofil merupakan sel pertama yang terakumulasi di daerah radang pada jam-jam pertama sampai 3 hari selama proses inflamasi. Akumulasi netrofil kemudian diikuti oleh sel eosinofil, basofil, dan monosit yang akan berdiferensiasi menjadi makrofag. Respon imun selanjutnya akan melibatkan sel limfosit T dan sel B yang memproduksi antibodi spesifik terhadap antigen. Salah satu cara untuk mengakhiri reaksi inflamasi adalah dengan membatasi jumlah antigen karena antigen bertanggung jawab dalam memulai suatu proses inflamasi (Farida, 2003). Respon penyembuhan yang terjadi tergantung pada kemampuan

memudahkan untuk metabolisme selular. Lingkungan tersebut tercipta ketika mikroorganisme dan jaringan nekrotik/rusak dieliminasi. Semakin cepat mikroorganisme dan jaringan nekrotik dapat dieliminasi maka perkembangan proses penyembuhan juga akan makin cepat (Harrison, 1991). Namun respon inflamasi yang berkepanjangan dapat menghambat berjalannya proses penyembuhan luka melalui penundaan munculnya faktor pertumbuhan proliferasi, seperti TGF- $\beta$  (Dubay dan Franz, 2003).

Fase ini terjadi 3-4 hari sesaat setelah terjadinya luka pada jaringan. Pembuluh darah yang terputus mengalami kontriksi dan retraksi disertai reaksi hemostatis karena agregasi trombosit beserta dengan benang-benang fibrin melakukan penjendalan darah. Komponen ini bekerja dengan mengaktifkan sitokin yang meliputi Epidermal Growth Factor (EGF), Insulin-Like Growth Factor (IGF), Platelet Derived growth Factor (PDGF), Transforming Growth factor beta (TGF- $\beta$ ) yang berperan dalam kemotaksis neutrofil, makrofa, sel mast, sel endothelia dan fibroblas. Keadaan inilah yang disebut dengan inflamasi. Pada fase ini akan terjadi vasodilatasi sehingga menyebabkan edema, lalu terjadi pembengkakan atau bahkan nyeri. Disini juga terdapat akumulasi leukosit *Polimorphonuclear* (PMN). Jumlahnya meningkat terus hingga puncaknya 24-48 jam. Fungsi utamanya adalah

mengeluarkan mediator inflamasi Transforming Growth Factor  $\beta$ 1 (TGF  $\beta$ 1) yang juga dikeluarkan oleh makrofag. Adanya TGF  $\beta$ 1 akan mengaktifasi fibroblas untuk mensintesis kolagen (Kozeir 1995).

## 2) Fase proliferasi (proliferasi, granulasi dan kontraksi)

Fase ini disebut sebagai fase fibroplasi karena pada masa ini kinerja dari fibroblas sangat menonjol peranannya. Fase ini dimulai dari hari ke 6 hingga 3 minggu. Fase proliferasi ditandai dengan pembentukan jaringan granulasi pada luka. Fibroblas mengalami proliferasi yang berasal dari sel-sel mesenkim. Fibroblas merupakan elemen utama pada proses perbaikan untuk pembentukan protein struktural dalam pembentukan jaringan. Serat kolagen yang berkumpul akan membentuk suatu kekuatan pada tepi-tepi luka yang nantinya akan menyatu. Sel radang, fibroblas, serat kolagen dan kapiler-kapiler akan membentuk jaringan yang tampak merah dan kasar yang disebut dengan granulasi. Dalam tahap ini terjadi kontraksi luka dan epitelisasi, dimana epitel sel basal yang ada pada tepian luka akan terlepas dan bergerak untuk menutupi dasar luka, tempatnya diisi oleh mitosis lain. Proses perpidahan epitel hanya berjalan pada permukaan yang rata dan lebih rendah. Pembentukan jaringan granulasi berhenti setelah semua permukaan luka akan ter-*cover* oleh epitel dan akan

pengaturan kembali (Sjamsuhidajat & Win, 1997).

### 3) **Proses Re-modelling atau Maturasi**

Fase ini berlangsung dari hari ke 7 hingga 1 tahun. Fase terakhir pada proses penyembuhan luka ini ditandai dengan terjadinya bundel-bundel kolagen oleh perlakuan fibroblas. Kolagen berkembang cepat menjadi faktor utama terbentuknya matriks. Kolagen yang awalnya terdistribusi secara acak membentuk persilangan dan beragregasi menjadi bundel-bundel menyebabkan penyembuhan jaringan dan meningkatkan kekuatan parut luka hingga 80% dari kulit normal. Dikatakan berakhir bila tanda-tanda pembengkakan telah hilang. Parut luka dan sekitarnya berwarna pucat, tipis, lemas tak ada rasa sakit maupun gatal (Sjamsuhidajat & Win, 1997). Maturasi dan remodeling melibatkan pemisahan dan penyatuan kembali serabut kolagen secara simultan yang mengakibatkan perubahan pola serabut. Hasil akhir dari proses maturasi dan remodeling adalah peningkatan ukuran, kekuatan, dan penurunan kelarutan serabut. Setelah pola dan kepadatan serabut terlihat normal, populasi fibroblas dan tingkat remodeling akan menurun sehingga mencapai tingkat normal (Harrison, 1991).

## 4. **Histologi Penyembuhan Luka**

Pada proses penyembuhan luka, terjadi proses patofisiologi yang

melibatkan kolagen, fibroblas, dan epitel. Proses pertama yaitu

pembentukan jaringan epitel. Pembentukan epitel dapat di bagi menjadi beberapa tahap seluler termasuk diferensial sel, mitosis, migrasi dan proliferasi, yang dimulai beberapa jam setelah cedera dan menghasilkan pelapisan kembali daerah cedera. Penebalan lapisan sel basal di tepi luka adalah aspek yang paling awal dari proses epitelisasi. Secara histologis, gingiva dibentuk oleh jaringan ikat fibrosa yang ditutupi oleh epitel gepeng berlapis (Hoag dan Pawlak, 1990). Epitel yang menutupi gingiva dibagi menjadi 3 bagian, yaitu epitel mulut, epitel sulkus, dan epitel perlekatan. Epitel mulut menghadap ke dalam rongga mulut dan mengalami keratinisasi maupun parakeratinisasi. Epitel tersebut memiliki ketebalan 0,2 mm dengan perbatasan jaringan ikat yang tidak teratur. Papila jaringan ikat tingginya bervariasi dan dapat masuk sampai  $\frac{3}{4}$  ketebalan epitel. Epitel sulkus memiliki susunan yang sama dengan epitel mulut, namun tanpa lapisan tanduk. Epitel perlekatan adalah epitel non keratin yang terdiri dari 2 lapisan, yaitu lapisan basal dan suprabasal. Epitel tersebut paling tebal di sebelah koronal (sekitar 20 lapisan sel), tetapi ke arah perlekatan semento-email akan menipis secara progresif sampai setebal 1-2 lapisan sel. Batas epitel dan jaringan ikat cenderung menjadi lurus (Mjor dan Fejerskov, 1990). Membran basal baru dibuat awal di tepi luka. Proliferasi seluler berlanjut sebagai multi layered epitel. Selanjutnya sel-sel permukaan baru mulai membentuk keratin. Sitokin yang terlibat dalam semua

EGF, IGF dan anggota FGF (Aryeti, 2008). Selanjutnya yaitu proses pembentukan fibroblas. Migrasi fibroblas dari tepi luka menggunakan fibrin sebagai dasar matriks selama fase inflamasi. Pada minggu pertama setelah luka, fibroblas dihasilkan oleh makrofag derivat FGF, TGF- $\beta$ , PDGF untuk proliferasi dan mensintesis glikosaminoglikan, proteoglikan, dan kolagen. Fibroblas akan menjadi sel dominan dan mencapai jumlah tertinggi pada hari ke-14 setelah terjadi luka. Setelah sekresi molekul-molekul kolagen, fibroblas kemudian menyusunnya secara ekstraseluler kedalam serabut-serabut kolagen. Serabut serabut ini kemudian saling menyilang dan disusun kedalam berkas-berkas. Kolagen merupakan komponen utana jaringan ikat pada luka. Peningkatan isi kolagen berhubungan dengan peningkatan kekuatan regangan luka. Selama proliferasi fibroblas, jumlah keratinosit dan sel endotel juga meningkat. Keratinosit dan sel endotel menghasilkan faktor pertumbuhan sendiri untuk proliferasi. Proses yang terakhir adalah pembentukan kolagen. Kolagen adalah komponen terpenting kulit normal, jaringan granulasi dan bekas luka matur disintesis terutama oleh fibroblas (Aryeti, 2008).

## **5. Obat Penyembuhan Luka**

### **1) Anti-inflamasi Nonsteroid**

Obat anti-inflamasi nonsteroid (AINS) merupakan salah satu kelompok obat yang banyak diresepkan dan juga digunakan tanpa

...obat-obat golongan AINS dibagi menjadi dua

golongan yaitu golongan asam karboksilat seperti Aspirin, Ibuprofen, Asam mefenamat dan lain sebagainya serta golongan asam enolat seperti fenilbutazon, peroksikam dan lain sebagainya.

Obat ini juga kelompok obat yang heterogen secara kimia. Walaupun demikian obat memiliki efek terapi dan efek samping. Adapun efek samping dari obat golongan ini yaitu tukak lambung, gangguan fungsi trombosit akibat penghambatan biosintesis tromboksan sehingga terjadi perpanjangan waktu perdarahan, nefropati dan hipersensitivitas dari obat tersebut (Syarif, dkk, 2008). Selain itu juga kadang-kadang menimbulkan reaksi hipersensitif pada orang-orang tertentu (Katzung, 1997).

Golongan obat ini menghambat enzim siklooksigenase sehingga asam arakidonat menjadi terganggu. Enzim siklooksigenase terdapat dalam jaringan sebagai suatu isoform konstitusif (COX-1) tetapi sitokin pada lokasi inflamasi menstimulus induksi isoform kedua (COX-2). Inhibisi COX-2 bertanggung jawab untuk efek antiinflamasi sementara COX-1 bertanggung jawab untuk toksisitas gastrointestinal (Neal, 2005).

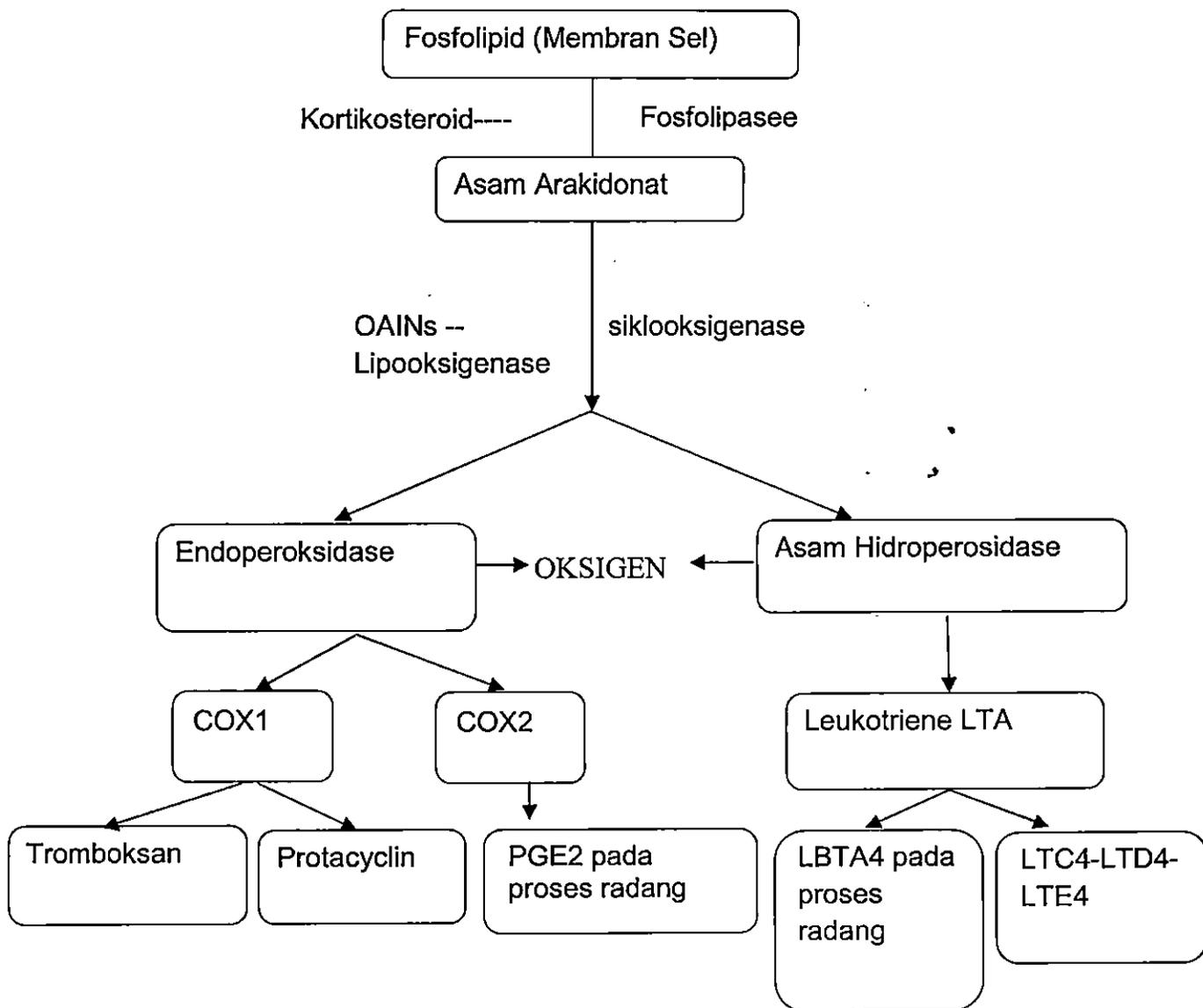
## 2) Kortikosteroid

Kortikosteroid adalah molekul lipofilik yang ditemukan dalam darah dan kebanyakan diikat oleh globulin dan albumin. Molekul kortikosteroid bebas menembus membran sel dan

diintroduksi ke dalam sel untuk menghambat kortikosteroid dalam sitosol

sel dengan nukleus. Kortikosteroid menunjukkan efek antiinflamasi yang luas dan immunosupresi (Baratawidjaja, 2006).

Kortikosteroid merupakan antiinflamasi terefektif, namun kegunaannya terbatas oleh efek samping yang ditimbulkannya. Efeknya terhadap metabolisme otot, kulit, lemak, tulang, dan perilaku diduga disebabkan oleh efek reseptor kortikosteroid jalur yang berbeda dari jalur inflamasi (Baratawidjaja, 2006). Obat tersebut juga dapat mengakibatkan gangguan metabolisme, retensi cairan, supresi adrenal, infeksi, psikosis, katarak, glaukoma, ulserasi peptik dan tuberkulosis. Korteks adrenal juga melepaskan beberapa hormon steroid ke dalam sirkulasi. Hormon tersebut yaitu mineralokortikoid dan glukokortikoid. Glukokortikoid digunakan untuk menekan inflamasi, alergi dan respon imun (Neal, 2005).  
Mekanisme kerja obat antiinflamasi dapat dilihat pada Gambar 2



Gambar 2. Mekanisme kerja obat antiinflamasi (Mutschler, 1991 ; Hirschelmann, 1991).

## B. Landasan Teori

Salah satu fungsi utama mukosa rongga mulut adalah melindungi jaringan dibawahnya dari tekanan mekanis. Rongga mulut dibatasi oleh membran mukosa yang terdiri dari lapisan epitel dan lapisan jaringan ikat atau *lamina propia*. Secara histologis, proses penyembuhan gingivitis akan

dilakukan dengan cara mengobati pada area luka seperti perubahan

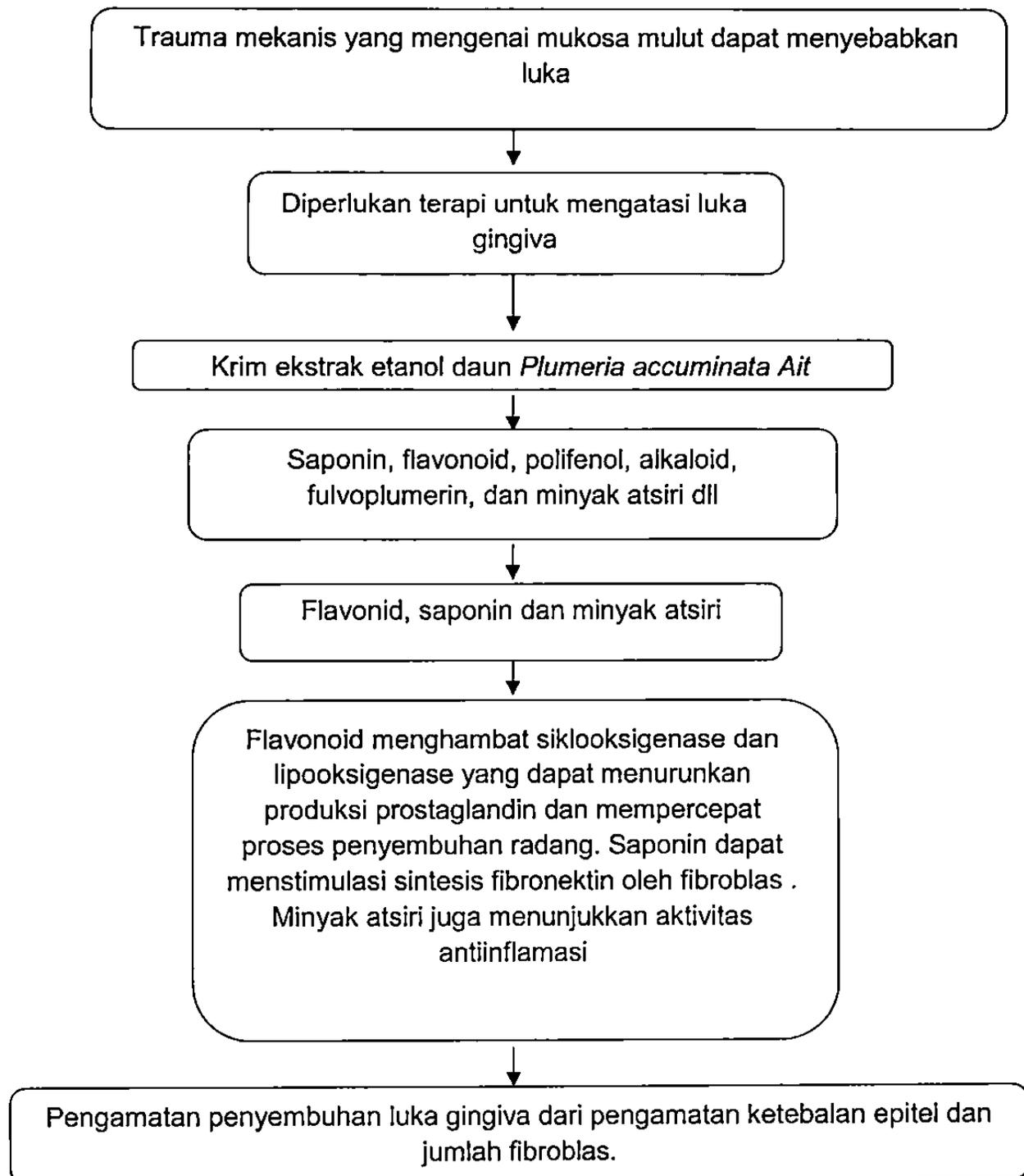
jumlah sel radang, vaskularisasi, peningkatan ketebalan sel epitel, jumlah fibroblas dan kepadatan serabut kolagen. Dalam proses penyembuhannya dimulai dari fase inflamasi, di mana tanda-tanda radang akan terlihat jelas, lalu dilanjutkan dengan fase proliferasi yang merupakan proses di mana fibroblas dari sel mesenkhim yang belum berdifferensiasi akan menghasilkan mukopolisakarida, asam aminoglisin, dan prolin yang merupakan bahan dasar serat kolagen. Fase terakhir dari proses ini adalah fase *remodeling* terhadap jaringan yang rusak sampai terbentuk jaringan parut.

Tanaman *Plumeria acuminata Ait* adalah salah jenis tanaman yang banyak dimanfaatkan oleh masyarakat sebagai tanaman obat. Daun *Plumeria acuminata Ait* sendiri mengandung senyawa saponin, flavonoid, polifenol dan alkaloid serta minyak atsiri. Daun *Plumeria acuminata Ait* merupakan jenis tanaman yang mengandung minyak atsiri dan flavonoid yang terbukti sebagai anti inflamasi. Bila fase inflamasi sudah dinetralisir oleh molekul anti inflamasi, penyembuhan jaringan dimulai dengan melibatkan berbagai sel seperti fibroblas dan makrofag yang akan memproduksi kolagen yang diperlukan untuk perbaikan jaringan.

### C. Hipotesis

Krim ekstrak etanol daun kamboja (*Plumeria acuminata Ait*) mempunyai efektifitas dalam meningkatkan ketebalan lapisan epitel dan

#### D. Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka Konsep