

## POTENSI KOMBINASI SAFFRON DAN BINAHONG SEBAGAI *WOUND HEALING* STIMULATOR PASCA EKSTRAKSI GIGI

Rizentya Salsabila<sup>1</sup>, Erike Dwi Safitri<sup>2</sup>, Ristanty Ayu Dwi Uzmayana<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Pendidikan Dokter Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Airlangga, Indonesia

Email: <sup>1</sup>rizentya.salsabila-2019@fkg.unair.ac.id

<sup>2</sup>Pendidikan Dokter Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Airlangga, Indonesia

Email: <sup>2</sup>erike.dwi.safitri-2019@fkg.unair.ac.id

<sup>3</sup>Pendidikan Dokter Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Airlangga, Indonesia

Email: <sup>3</sup>ristanty.ayu.dwi-2019@fkg.unair.ac.id

### ABSTRAK

Data penelitian tahun 2013 menunjukkan risiko infeksi setelah pencabutan gigi dari orang muda yang sehat sekitar 10%; namun, bisa sampai 25% pada pasien *immunocompromised*. Penatalaksanaan pasca cabut gigi pada umumnya dilakukan dengan menghilangkan rasa nyeri menggunakan NSAID atau alvogyl. Namun, penggunaan alvogyl kurang diminati karena harganya yang mahal serta penggunaan lebih dari seminggu dapat menimbulkan *giant cell* yang aktif di stroma dan komplikasi lokal. Oleh karena itu, dibutuhkan bahan alami untuk meminimalisasi efek samping dengan harga yang lebih terjangkau. *Literature review* ini bertujuan untuk menjelaskan potensi kombinasi ekstrak Saffron dan Binahong sebagai imunostimulator dan mempercepat *wound healing* pada luka pasca pencabutan gigi. Metode yang digunakan dalam penulisan artikel ini adalah *literature review* yang bersumber dari artikel ilmiah dalam rentang 2011-2021. Saffron memiliki kandungan anti-inflamasi, antioksidan, dan efek imunostimulan berupa peningkatan respon imun (IgG). Kandungan senyawa flavonoid saffron dapat meningkatkan VEGF untuk mempercepat *wound healing* dan mengatasi infeksi bakteri. Ekstrak daun binahong dapat meningkatkan IL-6 yang berperan merangsang respon kekebalan selama masa penyembuhan, dan meningkatkan VEGF pada luka. Pengaruh formulasi topikal saffron menyebabkan peningkatan epitheliogenesis setelah tujuh hari pengobatan karena peningkatan hidroksiprolin pada luka. Peningkatan ekspresi HIF-1 $\alpha$  dan FGF-2 pada penggunaan gel Binahong disebabkan kandungan zat Quercetin yang meningkatkan sintesis kolagen untuk mempercepat *wound healing*. Ekstrak saffron dan binahong dikombinasikan untuk mendapatkan efek sinergis pada percepatan *wound healing* dan dikemas dalam sediaan gel karena penetrasinya yang cepat pada luka. Kombinasi ekstrak Saffron (*Crocus sativus*) dan Binahong (*Anredera cordifolia*) berpotensi sebagai imunostimulator dan mempercepat *wound healing* pada luka pasca pencabutan gigi.

**Keywords :** Binahong, Ekstraksi Gigi, Imunostimulator, Saffron, Wound Healing Stimulator.

## PENDAHULUAN

Pencabutan gigi adalah serangkaian proses reparatif yang melibatkan jaringan keras yaitu tulang alveolar dan jaringan lunak yaitu ligamentum periodontal dan gingiva (Farina & Trombello, 2011). Penelitian tahun 2013 yang dilakukan di RSGMP drg. Halimah FKG UNHAS menunjukkan data prevalensi komplikasi akibat pencabutan gigi sebesar 16,8% fraktur mahkota, 13,6% fraktur akar, 4% dry socket, 1,6% perdarahan, dan rasa sakit sebesar 1,6%. Risiko infeksi setelah pencabutan gigi dari orang muda yang sehat adalah sekitar 10%; namun, bisa sampai 25% pada pasien yang sudah sakit atau memiliki kekebalan yang rendah (Lande *et al.*, 2015).

Setelah dilakukannya proses pencabutan gigi, dokter pada umumnya memberikan beberapa instruksi yang harus dilakukan pasien di antaranya adalah menghabiskan antibiotik yang sudah diberikan, menggigit kapas hingga 30 menit - 1 jam setelah pencabutan, tidak menghisap area yang sudah dilakukan pencabutan, tidak boleh memainkan bekas jahitan dengan lidah, tidak boleh merokok, tidak boleh sering meludah. Apabila instruksi tersebut tidak dilakukan maka dapat memicu terjadinya komplikasi setelah pencabutan gigi yang dapat mengganggu proses penyembuhan luka. (Setiawan, 2015).

Dalam melakukan tindakan pencabutan gigi akan dijumpai beberapa masalah kesehatan. Beberapa faktor resiko yang biasanya menjadi penyebab komplikasi pencabutan gigi antara lain penyakit sistemik, umur pasien, keadaan akar gigi, dan adanya gangguan pada sendi temporomandibula. Komplikasi yang sering ditemui pada pencabutan gigi antara lain perdarahan, pembengkakan, rasa sakit, *dry socket*, fraktur, dan dislokasi mandibula (Lande *et al.*, 2015).

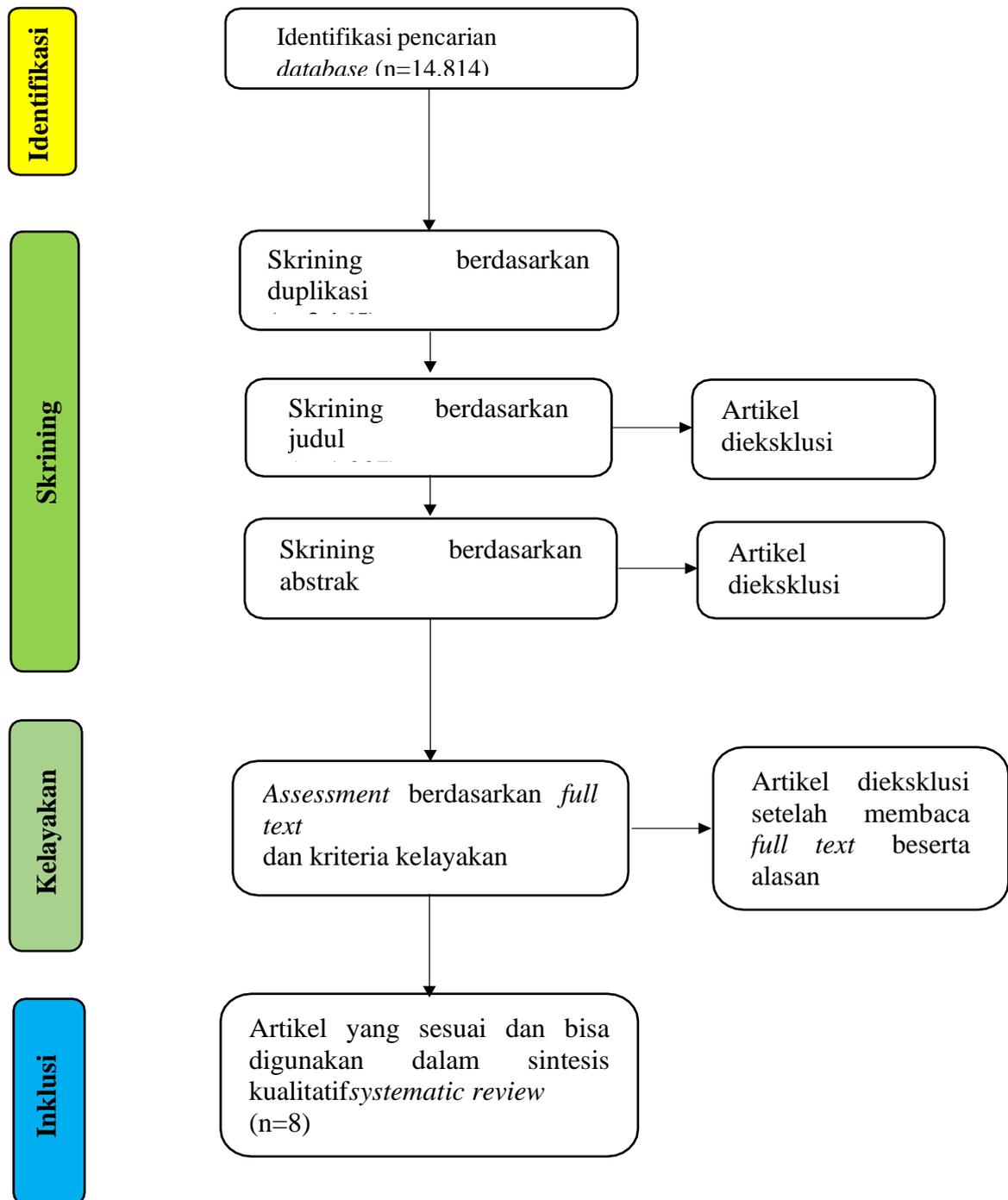
Penatalaksanaan pasca cabut gigi dilakukan dengan cara menghilangkan rasa sakit atau nyeri. Obat yang sering digunakan adalah golongan obat NSAID yang diberikan secara sistemik dan alvogyl yang diberikan secara topikal. Namun penggunaan obat tersebut dapat menimbulkan efek samping yaitu lamanya waktu perdarahan. Selain itu, meskipun alvogyl terbukti efektif, obat ini kurang diminati karena harganya yang relatif mahal (Al-Fa'izah, 2018). Menurut AbdullGaffar (2019), alvogyl berbentuk seperti serat yang tidak bisa larut secara sendirinya, sehingga penggunaan alvogyl lebih dari seminggu dapat menimbulkan *giant cell* yang aktif di stroma dan komplikasi lokal. Penelitian Ryalat *et al.* (2011) menunjukkan terdapat inflamasi akut, jaringan granulasi yang persisten, dan kegagalan untuk membentuk jaringan ikat bekas luka pada soket yang diaplikasikan dengan Alvogyl. Terdapat penyembuhan yang lambat menghasilkan peluang *dry socket* dan infeksi yang lebih tinggi pada soket yang diaplikasikan dengan Alvogyl.

Oleh karena itu, diperlukan solusi yang dapat dijadikan opsi untuk mempercepat proses *wound healing* dan menghindari adanya kejadian komplikasi pada luka pasca cabut gigi, serta dibutuhkan bahan alami untuk meminimalisasi efek samping dengan harga yang lebih terjangkau. Akhir-akhir ini, saffron sedang ramai diperbincangkan di bidang kesehatan karena kandungannya yang sangat baik untuk kesehatan serta sudah dimanfaatkan untuk pengobatan tradisional sejak 800M. Di samping itu, binahong sudah umum di kalangan masyarakat Indonesia dan juga sering dimanfaatkan sebagai pengobatan tradisional. *Literature review* ini bertujuan untuk menjelaskan potensi kombinasi ekstrak Saffron (*Crocus sativus*) dan Binahong (*Anredera cordifolia*) sebagai imunostimulator dan mempercepat *wound healing* pada luka pasca pencabutan gigi. Kandungan yang dimiliki oleh Saffron (*Crocus Sativus*) memiliki antiinflamasi dan efek imunostimulan yang dapat meningkatkan imun yang nantinya dapat mempengaruhi proses *wound healing*. Sedangkan binahong (*Anredera cordifolia*) mempunyai kandungan antioksidan, antibakteri, dan dapat mempercepat proses *wound healing*.

## METODE

Metode yang digunakan dalam penulisan artikel ini adalah *literature review* yang disusun berdasarkan metode PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*) dan bersumber dari Google Scholar, Pubmed, dan Science Direct. Strategi dalam pengumpulan data berupa menuliskan kata kunci yang digunakan untuk mencari artikel yang akan di-*review* dengan periode publikasi antara tahun 2011-2021. Kata kunci tersebut antara lain “*Saffron and Wound Healing*”, “*Saffron and tooth extraction*”, “*Binahong and Wound Healing*”, dan “*Binahong and Tooth Extraction*”. Jumlah studi yang digunakan dalam penulisan *literature review* ini sebanyak 8 artikel. Pengumpulan data memuat kriteria inklusi dan eksklusi, seleksi artikel dan penilaian terhadap kualitas artikel yang relevan dengan topik *literature review*. Adapun kriteria inklusi antara lain artikel ilmiah baik nasional maupun internasional yang berkaitan dengan saffron, binahong, *wound healing*, dan *tooth extraction*, artikel ilmiah yang bersumber dari situs resmi seperti Google Scholar, Science Direct, dan Pubmed, baik nasional maupun internasional dalam rentang tahun 2011-2021, serta artikel ilmiah baik nasional maupun internasional dengan teori yang cukup kuat berdasarkan pada hasil-hasil penelitian studi *in vivo*. Adapun Kriteria eksklusi antara lain artikel ilmiah baik nasional maupun internasional yang tidak bersumber dari situs resmi dan dipublikasikan di bawah tahun 2011, serta artikel ilmiah baik nasional maupun internasional berdasarkan pada hasil penelitian studi *in vitro*.

Skema 1. PRISMA Study Flow Diagram



**HASIL DAN PEMBAHASAN**Tabel 1. Hasil Potensi Kombinasi Saffron dan Binahong sebagai *Wound Healing Stimulator* Pasca Ekstraksi Gigi

No.	Author	Judul	Tahun	Hasil
1.	Ardiana, T., Kusuma, A. R. P., & Firdausy, M. D.	Efektivitas Pemberian Gel Binahong ( <i>Anredera Cordifolia</i> ) 5% terhadap Jumlah Sel Fibroblast pada Soket Pasca Pencabutan Gigi Marmut ( <i>Cavia Cobaya</i> )	2015	Berdasarkan penelitian Ardiana <i>et al.</i> (2015) secara histologi di mikroskop, menunjukkan hasil bahwa pemberian gel Binahong 5% dapat membantu proses penyembuhan luka pasca cabut karena sel fibroblas merupakan salah satu indikator dan sel yang dominan pada penyembuhan luka
2.	Babaei, A., Arshami, J., Haghparast, A. and Mesgaran, M.D.	<i>Effects of Saffron (Crocus Sativus) Petal Ethanolic Extract on Hematology, Antibody Response, and Spleen Histology In Rats.</i>	2014	Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan saffron dengan dosis 75 mg/kg memiliki efek imunostimulan yang ditunjukkan dengan peningkatan konsentrasi IgG yang signifikan pada tikus.
3.	Christodoulou, E., Kadoglou, N. P., Kostomitsopou	<i>Saffron: a Natural Product with Potential Pharmaceutical Applications.</i>	2015	Efek antiinflamasi dan antioksidan saffron berkontribusi pada penyembuhan luka yang lebih besar

	Ios, N., & Valsami, G.			
4.	Deldar, N., Monsefi, M., Salmanpour, M., Ostovar, M. and Heydari, M.,	<i>Wound Healing Potential of Crocin and Safranin, Main Saffron (Crocus Sativus L.), The Active Constituents in Excision Wound Model in Rats.</i>	2021	Berdasarkan penelitian yang sudah dilakukan, luas luka pada kelompok tikus yang diberikan perawatan saffron lebih kecil daripada kelompok tikus tanpa perawatan saffron (kontrol) pada hari ke-7. Dijumpai penurunan respon inflamasi dan peningkatan fase proliferasi yang ditandai dengan akumulasi fibroblas, serat kolagen, matriks ekstraseluler, dan jaringan granulasi.
5.	Juliana, J., Panigoro, C., & Koniyo, Y.	<i>Effect of Soaking Binahong (Anredera cordifolia) Leaf Extract with Different Doses on Carp (Cyprinus carpio) Seeds Infected by Aeromonas sp.</i>	2019	Ekstrak daun binahong yang berbeda dapat mempengaruhi prevalensi tingkat <i>Aeromonas sp.</i> menginfeksi benih ikan mas.
6.	Khoswanto, C., & Soehardjo, I.	<i>The effect of Binahong Gel (Anredera cordifolia (Ten.) Steenis) in Accelerating The Escalation Expression of HIF-1<math>\alpha</math> and FGF-2.</i>	2018	Peningkatan ekspresi HIF-1 $\alpha$ dan FGF-2 yang signifikan pada penggunaan gel Binahong disebabkan oleh adanya zat dalam Binahong, salah satunya adalah Quercetin.

7.	Miladiyah, I., & Prabowo, B. R.	<i>Ethanollic Extract of Anredera Cordifolia (Ten.) Steenis Leaves Improved Wound Healing in Guinea Pigs</i>	2012	Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan terhadap luka eksisi pada <i>guinea pigs</i> , kelompok <i>guinea pigs</i> yang diberikan ekstrak etanol 20% dan 40% mengalami aktivitas penyembuhan luka yang lebih baik dibanding kelompok kontrol.
8.	Verjee, S., Garo, E., Pelaez, S., Fertig, O., Hamburger, M., & Butterweck, V.	<i>Saffron Flower Extract Promotes Scratch Wound Closure of Keratinocytes and Enhances VEGF Production</i>	2017	Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, ekstrak saffron dapat meningkatkan migrasi dan proliferasi sel secara signifikan yang ditunjukkan dengan penutupan luka yang lebih baik dan peningkatan level VEGF.

### Luka Pasca Ekstraksi Gigi

Indikasi umum untuk pencabutan gigi adalah karies gigi dan gejala lain (misalnya pulpitis dan infeksi periapikal), penyakit periodontal, fraktur gigi, gigi malposisi atau impaksi, perawatan ortodonti, retensi gigi sulung, penggunaan prostetik, *supernumerary teeth* dan persiapan untuk radioterapi. Persentase alasan pencabutan gigi yang berbeda pada umumnya adalah sebagai berikut, karies gigi yang parah 51,8%, masalah periodontal 19,2%, impaksi 2,9%, kerusakan RCT 2,8%, karies akar 6,8% , ortodontik 2,9%, prostodontik 0,1%, fraktur 1,3%, malposisi 0,7%, *supernumerary teeth* 0,9%. Hasil pola kehilangan gigi menunjukkan bahwa gigi yang paling sering dicabut adalah molar pertama dari kedua lengkungan (Kashif *et al.*, 2014).

Pencabutan gigi pasti akan diikuti oleh hilangnya tinggi dan lebar *processus alveolar*. Hal ini menghasilkan penyempitan dan pemendekan dari *residual ridge*. Resorpsi tulang terus berlanjut dari waktu ke waktu, tetapi kehilangan kontur jaringan yang paling signifikan secara

statistik terjadi selama bulan pertama setelah pencabutan gigi, dengan lebar rata-rata 3-5 mm pada 6 bulan. Mandibula akan menyerap lebih banyak daripada rahang atas, dan sisi bukal akan kehilangan volume lebih banyak dari pada lingual. Banyak penelitian telah menunjukkan bahwa resorpsi *buccal plate* mungkin memiliki konsekuensi estetika yang merusak untuk merusak *crown* dan *bridge* (yang didukung implan) (Ten & Van, 2011).

Konsekuensi dari prosedur pencabutan gigi pada umumnya ini tidak selalu dapat dinilai secara akurat, sedangkan banyak komplikasi mukosa dan tulang yang biasanya muncul setelah ekstraksi, seperti resorpsi tulang dengan menurunnya *processus alveolar*, celah gingiva atau resesi gingiva di daerah sekitar ekstraksi. Selain memberikan dampak pada estetika, kerusakan periodontal ini juga menimbulkan masalah klinis dalam mencapai beberapa gerakan ortodontik, seperti penutupan total ruang atau penegakan akar gigi (Cohen & Cohen-Levy, 2014).

### ***Wound Healing***

Penyembuhan luka atau *wound healing* merupakan suatu proses yang melibatkan respon seluler dan biokimia baik secara lokal maupun sistemik melibatkan proses dinamis dan kompleks dari koordinasi serial termasuk perdarahan, koagulasi, inisiasi respon inflamasi akut segera setelah trauma, regenerasi, migrasi dan proliferasi jaringan ikat dan sel parenkim, serta sintesis protein matriks ekstraseluler, remodeling parenkim dan jaringan ikat serta deposisi kolagen. Sel yang paling berperan dari semua proses ini adalah sel makrofag, yang berfungsi mensekresi sitokin pro-inflamasi dan anti-inflamasi serta *growth factors*, fibroblast dan kemampuannya mensintesis kolagen yang mempengaruhi kekuatan *tensile strength* luka dan mengisi jaringan luka kembali ke bentuk semula, kemudian diikuti oleh sel-sel keratinosit kulit untuk membelah diri dan bermigrasi membentuk reepitelialisasi dan menutupi area luka (Primadina *et al.*, 2019).

Proses penyembuhan luka pada jaringan lunak dapat dibagi dalam tiga fase (Sugiaman, 2011), yaitu:

#### 1. Fase inflamasi / fase reaktif

Fase ini berlangsung sejak terjadinya luka sampai kira-kira hari ke-lima, dan terdiri atas fase vaskuler dan seluler. Pada fase vaskuler, pembuluh darah yang ruptur pada luka akan menyebabkan perdarahan dan tubuh akan mencoba menghentikannya melalui vasokonstriksi, pengerutan ujung pembuluh darah yang putus, dan reaksi homeostasis. Pada fase ini terjadi aktivitas seluler yaitu dengan pergerakan leukosit menembus dinding pembuluh darah (*diapedesis*) menuju luka karena daya kemotaksis. Leukosit mengeluarkan enzim hidrolitik

yang membantu mencerna bakteri dan debris pada luka. Beberapa jam setelah luka, terjadi invasi sel inflamasi pada jaringan luka. Sel polimorfonuklear (PMN) bermigrasi menuju daerah luka dan setelah 24-48 jam terjadi transisi sel PMN menjadi sel mononuklear atau makrofag yang merupakan sel paling dominan pada fase ini selama lima hari dengan jumlah paling tinggi pada hari kedua sampai hari ke-tiga. Pada fase ini, luka hanya dibentuk oleh jalinan fibrin yang sangat lemah. Setelah proses inflamasi selesai, maka akan dimulai fase proliferasi pada proses penyembuhan luka. hanya dibentuk oleh jalinan fibrin yang sangat lemah. Setelah proses inflamasi selesai, maka akan dimulai fase proliferasi pada proses penyembuhan luka.

## 2. Fase proliferasi

Fase ini disebut juga fase fibroplasia, karena yang menonjol adalah proses proliferasi fibroblas. Fase ini berlangsung dari akhir fase inflamasi sampai kira-kira akhir minggu ke-tiga yang ditandai dengan deposisi matriks ekstraseluler, angiogenesis, dan epitelisasi. Fibroblas memproduksi matriks ekstraseluler, kolagen primer, dan fibronektin untuk migrasi dan proliferasi sel. Fibroblas berasal dari sel mesenkim yang belum berdiferensiasi, menghasilkan mukopolisakarida, asam aminoglisin, dan prolin yang merupakan bahan dasar serat kolagen yang akan mempertautkan tepi luka. Proses angiogenesis juga terjadi pada fase ini yang ditandai dengan terbentuknya formasi pembuluh darah baru dan dimulainya pertumbuhan saraf pada ujung luka. Pada saat ini, keratinosit berproliferasi dan bermigrasi dari tepi luka untuk melakukan epitelisasi menutup permukaan luka, menyediakan barier pertahanan alami terhadap kontaminan dan infeksi dari luar. Epitel tepi luka yang terdiri atas sel basal, terlepas dari dasarnya dan berpindah mengisi permukaan luka. Tempatnya kemudian diisi oleh sel baru yang terbentuk dari proses mitosis. Proses ini baru terhenti ketika sel epitel saling menyentuh dan menutup seluruh permukaan luka. Dengan tertutupnya permukaan luka dan dengan pembentukan jaringan granulasi, maka proses fibroplasia akan berhenti dan dimulailah proses pematangan dalam fase remodeling.

## 3. Fase *remodeling* / fase pematangan

Fase ini merupakan fase terakhir dari proses penyembuhan luka pada jaringan lunak dan kadang-kadang disebut fase pematangan luka. Pada fase ini terjadi perubahan bentuk, kepadatan, dan kekuatan luka. Selama proses ini, dihasilkan jaringan parut yang pucat, tipis, lemas, dan mudah digerakkan dari dasarnya. Terlihat pengerutan maksimal dari luka, terjadi peningkatan kekuatan luka, dan berkurangnya jumlah makrofag dan fibroblas yang berakibat terhadap penurunan jumlah kolagen. Secara mikroskopis terjadi perubahan dalam susunan serat kolagen menjadi lebih terorganisasi. Fase ini dapat berlangsung berbulan-bulan dan

dinyatakan berakhir apabila semua tanda radang sudah hilang. Tubuh berusaha menormalkan kembali semua yang abnormal karena adanya proses penyembuhan.

### **Peran Saffron dan Binahong sebagai *Wound Healing Stimulator***

*Crocus sativus* umumnya dikenal oleh masyarakat sebagai saffron, yang biasanya digunakan sebagai, jamu, bumbu, pewarna makanan, dan penyedap rasa. Tanaman ini dibudidayakan di Eropa, Turki, Asia Tengah, India, Cina, Aljazair, dan Iran (Boskabady, 2019). Dalam pengobatan tradisional Persia, banyak yang merekomendasikan Saffron untuk penyembuhan luka, seperti Rhazes (865-925M), Avicenna (980-1037 M), Aghili Shirazi (1670-1747 M). Saffron memiliki anti inflamasi dan antioksidan yang dapat meningkatkan proses penyembuhan luka (Deldar *et al.*, 2021). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Babaei *et al.* (2014), mengatakan bahwa saffron memiliki efek imunostimulan yang ditunjukkan dengan adanya peningkatan konsentrasi IgG. Saffron menstimulasi sekresi sitokin sel Th yang merupakan sitokin utama untuk merangsang limfosit B guna memproduksi IgG. Dengan demikian, saffron meningkatkan respon imun (IgG) terhadap patogen. Penelitian telah menunjukkan efek ekstrak *C. sativus L.* pada luka bakar derajat dua pada model hewan percobaan. Perbandingan histologis menunjukkan bahwa saffron secara signifikan meningkatkan reepitelisasi pada luka bakar. Meskipun mekanisme pasti dari saffron belum jelas, efek antiinflamasi dan antioksidan mungkin berkontribusi pada penyembuhan luka yang lebih besar (Christodoulou, 2014).

*Anredera cordifolia* atau yang biasa kerap disebut binahong ini merupakan tanaman obat di Indonesia yang banyak digunakan untuk pengobatan luka, menyegarkan tubuh, mengatasi sakit kepala, dan menurunkan tekanan darah. Berdasarkan penelitian yang dilakukan, ekstrak dari daun binahong ini dapat mempercepat penyembuhan luka yang terinfeksi oleh *Staphylococcus aureus* pada tikus dengan menghambat pertumbuhan *Staphylococcus aureus* (Sakti *et al.*, 2019). Ekstrak daun binahong mengandung senyawa flavonoid, steroid, alkaloid yang dimana senyawa-senyawa ini dapat digunakan untuk mengatasi infeksi bakteri, parasit, dan virus. Flavonoid dapat membentuk ikatan kompleks dengan protein sel bakteri melalui ikatan hidrogen, yang nantinya mengakibatkan struktur dinding sel dan membran sel menjadi tidak stabil dan terjadi lisis. Selain itu, flavonoid pada daun binahong juga dapat menghambat pembentukan biofilm yang nantinya dijadikan tempat perlindungan bagi bakteri (Juliana & Koniyo, 2019).

Pada proses *wound healing* mengalami beberapa proses, seperti koagulasi, peradangan, epitelisasi, pembentukan jaringan granulasi dan perbaikan jaringan. VEGF merupakan salah

satu molekul yang memiliki peran besar dalam pemberian sinyal pada sel endotel untuk merangsang migrasi dan proliferasi sel. Berdasarkan penelitian yang sudah dilakukan, saffron memiliki kandungan flavonoid dan fitokimia yang dapat dapat mempercepat proses penyembuhan luka dengan meningkatkan level VEGF (Verjee et al, 2017). Fraksi eter ekstrak daun binahong menunjukkan aktivitas antioksidan yang dapat mempercepat penyembuhan luka yang terinfeksi oleh *Staphylococcus aureus* pada tikus. Ekstrak daun binahong juga menghambat pertumbuhan *Staphylococcus aureus* dan sebagai hasilnya, proses penyembuhan luka-luka tersebut lebih cepat dari penyembuhan luka tanpa ekstrak binahong. Aplikasi ekstrak daun binahong secara topikal menyebabkan proses penyembuhan luka lebih cepat. Ekstrak daun binahong dapat meningkatkan IL-6 yang diproduksi sel T dan makrofag yang berperan dalam merangsang kekebalan respon selama infeksi atau masa penyembuhan. dan meningkatkan endotel vaskular produksi faktor pertumbuhan (VEGF) pada luka bakar (Sakti, 2019).

### **Peran Imunostimulator dalam *Wound Healing***

Imunostimulan atau imunostimulator adalah substansi (obat atau nutrien) yang dapat meningkatkan kemampuan sistem imun untuk melawan infeksi dan penyakit, dengan meningkatkan aktivitas komponen sistem imun. Berbagai penyakit kulit misalnya infeksi virus dan non-virus, dan tumor kulit dapat diterapi dengan imunostimulan. Imunostimulator dapat mengaktifasi sistem imun dengan berbagai cara seperti meningkatkan jumlah aktivitas sel T, NK-cell, dan makrofag serta melepaskan interferon dan interleukin (Agustin *et al.*, 2019).

Imunostimulator seperti flavonoid dapat memperbaiki proses biokimia dan farmakologis terhadap sistem imun dan sel yang berperan dalam proses inflamasi seperti sel T, sel B, makrofag, neutrofil, sel mast, dan basofil. Flavonoid dapat memengaruhi kerja enzim pada proses inflamasi yang berperan dalam sinyal transduksi dan mengaktifkan proses proliferasi sel T, aktivasi sel B, dan memproduksi sitokin yang menstimulasi monosit. Imunostimulator dapat meningkatkan aktivitas fagositosis dan sel-sel makrofag. Fagositosis antibodi oleh makrofag merupakan respons awal imun innate. Antigen yang difagosit oleh makrofag akan dipecah menjadi antibodi kemudian bersatu dengan vesikel protein dan akan mempresentasikannya ke sel T CD4+. Sel T memodulasi fungsi sel B melalui sejumlah cara. Sitokin asal sel T yaitu IL-4, IL-5, IL-6, IL-2, dan IFN (interferon) meningkatkan proliferasi sel B dan diferensiasi menjadi sel plasma yang memproduksi antibodi (Herawati *et al.*, 2015).

Sistem imun adalah kunci utama selama proses penyembuhan luka, secara aktif berpartisipasi untuk membangun kembali homeostasis setelah cedera jaringan melalui berbagai

mekanisme. Misalnya, respon imun terhadap cedera jaringan dapat memobilisasi *tissue progenitor cells*, meningkatkan diferensiasi sel, deposisi ECM, dan merangsang sekresi *growth factor* untuk meningkatkan neoangiogenesis (Larouche *et al.*, 2018).

### Gel Kombinasi Ekstrak Saffron dan Binahong

Gel merupakan sediaan topikal setengah padat yang nyaman digunakan karena menciptakan lingkungan lembab, dingin dan daya serap yang baik pada kulit serta mudah dicuci dengan air. Sediaan gel mempunyai kelebihan diantaranya adalah memiliki viskositas dan daya lekat tinggi sehingga tidak mudah mengalir pada permukaan kulit, memiliki sifat tiksotropi sehingga mudah merata bila dioles, tidak meninggalkan bekas, hanya berupa lapisan tipis seperti film saat pemakaian, mudah tercucikan dengan air, dan memberikan sensasi dingin setelah digunakan, mampu berpenetrasi lebih jauh dari krim, sangat baik dipakai untuk area berambut dan lebih disukai secara kosmetika, gel segera mencair jika berkontak dengan kulit dan membentuk satu lapisan dan absorpsinya pada kulit lebih baik daripada krim. Gel harus dapat memberikan bentuk padatan yang baik selama penyimpanan tapi dapat rusak segera ketika sediaan diberikan kekuatan atau daya yang disebabkan oleh pengocokan dalam botol, pemerasan tube, atau selama penggunaan topikal. Karakteristik gel harus disesuaikan dengan tujuan penggunaan sediaan yang diharapkan (Sidiq & Apriliyanti, 2018).

Ekstrak saffron dan binahong dikombinasikan untuk mendapatkan efek sinergis. Efek sinergis terjadi ketika dua obat atau lebih, dengan atau tanpa efek yang sama digunakan secara bersamaan untuk menggabungkan efek yang memiliki *outcome* yang lebih besar dari jumlah komponen aktif satu obat saja. Potensiasi menggambarkan efek sinergistik tertentu; suatu interaksi obat di mana hanya satu dari dua obat yang tindakannya diperbesar oleh keberadaan obat kedua (Nuryati, 2017).

Dalam penelitian Deldar *et al.* (2021), pengaruh formulasi topikal safranal dan crocin, bahan aktif utama saffron, pada model penyembuhan luka eksisi pada tikus. Dibandingkan dengan kelompok kontrol, kelompok perlakuan menunjukkan luas luka yang jauh lebih rendah setelah tujuh hari pengobatan. Studi histopatologi mengungkapkan respons terbaik masing-masing pada saffron dan safranal. Saffron adalah rempah-rempah yang berasal dari bunga *C. sativus L.*, Selain digunakan sebagai rempah-rempah, saffron juga dikenal untuk berbagai aplikasi obat sepanjang sejarah. Penelitian sebelumnya menunjukkan mekanisme berbeda untuk efek penyembuhan luka dengan saffron. Peningkatan proliferasi dan migrasi fibroblas dilaporkan dilakukan oleh peningkatan tingkat TGF- $\beta$ 1 di dasar luka tikus yang diobati dengan saffron. Peningkatan epitheliogenesis dan penutupan luka juga disebabkan karena peningkatan

hidroksiprolin, dan kandungan bahan kering pada luka yang dirawat dengan saffron. Saffron dan kandungannya juga menunjukkan aktivitas anti-inflamasi dan antioksidan, yang meningkatkan proses penyembuhan luka (Deldar *et al.*, 2021).

Peningkatan ekspresi HIF-1 $\alpha$  dan FGF-2 yang signifikan pada penggunaan gel Binahong disebabkan oleh adanya zat dalam Binahong, salah satunya adalah Quercetin. Quercetin adalah komponen utama di Binahong, karakteristik antiinflamasi dari Quercetin membantu tubuh terhindar dari infeksi, demam dan semua penyakit yang berhubungan dengan bakteri. Quercetin meningkatkan regulasi biosintesis dari kolagen tipe I, rantai polipeptida  $\alpha$  yang dirangkai pada polibosom terikat pada membran retikulum endoplasma kasar dan disuntikkan ke dalam cisternae sebagai molekul prokolagen. Kolagen merupakan protein paling melimpah yang terdapat di dalam tubuh, yang berperan penting dalam proses penyembuhan luka (Khoswanto & Soehardjo, 2018).

Esensi Binahong juga membantu ketersediaan terpenoid di dalam tubuh. Enzim ini sangat dibutuhkan dalam setiap aktivitas metabolisme dalam tubuh manusia. Oleh karena itu, daun ini dapat memperkuat sistem kekebalan tubuh dan juga berguna sebagai adaptogen, untuk menyeimbangkan kerja sel-sel dalam tubuh manusia. Asam sorbat pada daun Binahong merupakan sumber vitamin C yang melimpah, asam sorbat pada dasarnya dibutuhkan oleh fibroblast untuk menghasilkan kolagen. Vitamin C memiliki peran penting dalam proses pemulihan luka sebagai pertahanan antioksidan pertama dalam plasma melawan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan radikal bebas, yang dapat merusak sel dan mengganggu proses pemulihan luka. Peningkatan ROS akan menyebabkan kerusakan pada DNA yang akan menyebabkan kematian sel. Faktor pertumbuhan memainkan peran penting untuk mempromosikan proses penyembuhan (Khoswanto & Soehardjo, 2018). Berdasarkan penelitian Ardiana *et al.* (2015) secara histologi di mikroskop, menunjukkan hasil bahwa pemberian gel Binahong 5% dapat membantu proses penyembuhan luka pasca cabut karena sel fibroblas merupakan salah satu indikator dan sel yang dominan pada penyembuhan luka (Ardiana *et al.*, 2015).

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil literatur di atas, kombinasi ekstrak Saffron (*Crocus sativus*) dan Binahong (*Anredera cordifolia*) berpotensi sebagai imunostimulator dan mempercepat *wound healing* pada luka pasca pencabutan gigi. Kandungan yang dimiliki oleh Saffron (*Crocus Sativus*) memiliki antiinflamasi dan efek imunostimulan yang dapat meningkatkan imun yang nantinya dapat mempengaruhi proses *wound healing*. Sedangkan binahong (*Anredera*

*cordifolia*) mempunyai kandungan antioksidan, antibakteri, dan dapat mempercepat proses *wound healing*.

### UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Dr. Anis Irmawati, drg., M.Kes. selaku dosen pembimbing dari kelompok penulis atas bimbingan, dukungan, saran, dan kritik dalam pembuatan *literature review* ini. Serta ucapan terimakasih ditujukan kepada orang-orang terdekat yang memberikan saran dan dukungan demi kelancaran pembuatan *literature review* ini.

### DAFTAR PUSTAKA

- AbdullGaffar, B., & Awadhi, F. (2020). Be aware of a potential pitfall in oral and dental specimens: Alvogyl fibers. *International journal of surgical pathology*, 28(3), 280-283.
- Agustin, T., Dachlan, A. S., & Halim, E. (2019). Penggunaan Imunostimulan dalam Bidang Dermatovenereologi. *Media Dermato Venereologica Indonesiana*, 46(2).
- Ardiana, T., Kusuma, A. R. P., & Firdausy, M. D. (2015). Efektivitas pemberian gel binahong (*Anredera cordifolia*) 5% terhadap jumlah sel fibroblast pada soket pasca pencabutan gigi marmut (*Cavia cobaya*). *ODONTO: Dental Journal*, 2(1), 64-70.
- Al-Fa'izah, Z. (2018). Efektivitas Gel Ekstrak Biji Kakao (*Theobroma Cacao L.*) Terhadap Jumlah Sel Fibroblas pada Soket Pasca Pencabutan Gigi Tikus Wistar Jantan.
- Babaei, A., Arshami, J., Haghparast, A. and Mesgaran, M.D., (2014). Effects of saffron (*Crocus sativus*) petal ethanolic extract on hematology, antibody response, and spleen histology in rats. *Avicenna journal of phytomedicine*, 4(2), p.103.
- Boskabady, M.H., Gholamnezhad, Z., Ghorani, V. and Saadat, S., (2019). The Effect of Crocus Sativous (Saffron) on the Respiratory System: Traditional and Experimental Evidence. *Science*, 1, pp.28-52.
- Cohen, N., & Cohen-Lévy, J. (2014). Healing processes following tooth extraction in orthodontic cases. *Journal of Dentofacial Anomalies and Orthodontics*, 17(3), 304.
- Christodoulou, E., Kadoglou, N. P., Kostomitsopoulos, N., & Valsami, G. (2015). Saffron: a natural product with potential pharmaceutical applications. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 67(12), 1634-1649.

- Deldar, N., Monsefi, M., Salmanpour, M., Ostovar, M. and Heydari, M., (2021). Wound Healing Potential of Crocin and Safranal, Main Saffron (*Crocus sativus* L.), the Active Constituents in Excision Wound Model in Rats. *Galen Medical Journal*, 10.
- Farina, R., & Trombelli, L. (2011). Wound healing of extraction sockets. *Endodontic Topics*, 25(1), 16-43.
- Herawati, I., Husin, U. A., & Sudigdoadi, S. (2015). Pengaruh Ekstrak Etanol Propolis Terhadap Aktivitas dan Kapasitas Fagositosis pada Kultur Makrofag yang Diinfeksi Enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC). *Majalah Kedokteran Bandung*, 47(2), 102-108.
- Juliana, J., Panigoro, C., & Koniyo, Y. (2019). Effect of Soaking Binahong (*Anredera cordifolia*) Leaf Extract with Different Doses on Carp (*Cyprinus carpio*) Seeds Infected by *Aeromonas sp.* In *Proceeding of the International Conference on Food and Agriculture* (Vol. 2, No. 1).
- Kashif, M., Mehmood, K., Ayub, T., & Aslam, M. (2014). Reasons and patterns of tooth extraction in a tertiary care hospital-A cross sectional prospective survey. *J Liaquat Uni Med Health Sci*, 13(03), 125-29.
- Khoswanto, C., & Soehardjo, I. (2018). The effect of Binahong Gel (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) in accelerating the escalation expression of HIF-1 $\alpha$  and FGF-2. *Journal of International Dental and Medical Research*, 11(1), 303-307.
- Lande, R., Kepel, B. J., & Siagian, K. V. (2015). Gambaran faktor risiko dan komplikasi pencabutan gigi di RSGM PSPDG-FK UNSRAT. *e-GiGi*, 3(2).
- Larouche, J., Sheoran, S., Maruyama, K., & Martino, M. M. (2018). Immune regulation of skin wound healing: mechanisms and novel therapeutic targets. *Advances in wound care*, 7(7), 209-231.
- Miladiyah, I., & Prabowo, B. R. (2012). Ethanolic extract of *Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis leaves improved wound healing in guinea pigs. *Universa Medicina*, 31(1), 4-11.
- Nuryati. (2017). *Bahan ajar rekam medis dan informasi kesehatan (RMIK) Farmakologi*. Jakarta: Indo Kemkes BPPSDM.
- Primadina, N., Basori, A., & Perdanakusuma, D. S. (2019). Proses penyembuhan luka ditinjau dari aspek mekanisme seluler dan molekuler. *Qanun Medika-Medical Journal Faculty of Medicine Muhammadiyah Surabaya*, 3(1), 31-43.
- Ryalat, S. T., Al-Shayyab, M. H., Marmash, A., Sawair, F. A., Baqain, Z. H., & Khraisat, A. S. (2011). The Effect of Alvogyl TM When Used As a Post Extraction Packing. *Jordan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 4(2).

- Sakti, D.S., Haresmita, P.P., Yuniarti, N. and Wahyuono, S., (2019). Phagocytosis Activity Of Binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore.) Steenis) From Secang, Magelang, Central Java, Indonesia. *J Farmasi Sains dan Komunitas (J Pharm Sci Community)*, 16(1), pp.7-13.
- Setiawan, I., Mariati, N.W. and Leman, M.A., (2015). Gambaran Kepatuhan Pasien Melaksanakan Instruksi Setelah Pencabutan Gigi Di Rsgm Fk Unsrat. *e-GiGi*, 3(2).
- Sidiq, H. B. H. F., & Apriliyanti, I. P. (2018). Evaluasi Sifat Fisik dan Uji Iritasi Gel Ekstrak Kulit Buah Pisang (*Musa acuminata* Colla). *JCPS (Journal of Current Pharmaceutical Sciences)*, 2(1), 131-135.
- Sugiaman, V. K. (2011). Peningkatan penyembuhan luka di mukosa oral melalui pemberian Aloe vera (Linn.) secara topical. *Maranatha Journal of Medicine and Health*, 11(1), 151777.
- Ten Heggeler, J. M. A. G., Slot, D. E., & Van der Weijden, G. A. (2011). Effect of socket preservation therapies following tooth extraction in non-molar regions in humans: a systematic review. *Clinical oral implants research*, 22(8), 779-788.
- Verjee, S., Garo, E., Pelaez, S., Fertig, O., Hamburger, M., & Butterweck, V. (2017). Saffron flower extract promotes scratch wound closure of keratinocytes and enhances VEGF production. *Planta medica*, 83(14/15), 1176-1183.