

**UJI TOKSISITAS AKUT *PULP-OUT*:
KAJIAN MIKROSKOPIK SEL OSTEOKLAS DAN SEL OSTEOBLAS TULANG
ALVEOLAR JARINGAN PERIAPIKAL TIKUS WISTAR**



Oleh:

ESFANDIARY

J025 19 1010

Pembimbing:

- 1. Dr.drg. Maria Tanumihardja, MDSc**
- 2. drg. Christine A. Rovani, Sp.KG(K)**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS
PROGRAM STUDI KONSERVASI GIGI
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

**UJI TOKSISITAS AKUT *PULP-OUT*:
KAJIAN MIKROSKOPIK SEL OSTEOKLAS DAN SEL OSTEOLAS TULANG
ALVEOLAR JARINGAN PERIAPIKAL TIKUS WISTAR**

TESIS

**Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin
Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat
Mencapai Gelar Dokter Gigi Spesialis Konservasi Gigi
Oleh:**

ESFANDIARY

J025191010

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS
PROGRAM STUDI KONSERVASI GIGI
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

PENGESAHAN TESIS

UJI TOKSISITAS AKUT *PULP-OUT*:
KAJIAN MIKROSKOPIK SEL OSTEOKLAS DAN SEL OSTEOBLAS TULANG
ALVEOLAR JARINGAN PERIAPIKAL TIKUS WISTAR

Diajukan oleh

ESFANDIARY

J025191010

Telah disetujui,
Makassar, 20 Juli 2022

Pembimbing I

Dr. drg. Maria Tanumihardja, MDSc
NIP. 19610216 198702 2 001

Pembimbing II

drg. Christine A. Rovani, Sp.KG(K)
NIP. 19800901 200812 2 002

Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter Gigi Spesialis
Konservasi Gigi



drg. Nuhavaty Natsir, Ph. D, Sp. KG(K)
NIP. 19640518 199103 2 001

Dekan
Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. drg. Edy Machmud, Sp. Pros(K)
NIP. 19631104 199401 1 001

TELAH DIUJI OLEH PANITIA PENGUJI TESIS


PADA TANGGAL 29 JUNI 2022

Ketua : Dr. drg. Maria Tanumihardja, MDSc
Anggota : drg. Christine A. Rovani, Sp.KG(K)
Dr. drg. Aries Chandra Trilaksana, Sp.KG(K)
Dr. drg. Juni Jekti Nugroho, Sp.KG(K)
Prof. Dr. drg. Irene Edith Rinewpassa, M.Si



Mengetahui
Ketua Program Studi

Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Konservasi Gigi


drg. Nurhayaty Natsir, Ph.D, Sp.KG (K)
NIP. 19640518 199103 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Esfandiary

NomorMahasiswa : J02519 1010

Program Studi : Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis

Bidang studi Konservasi Gigi

Menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa tesis yang saya ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut

Makassar 20 Juli 2022

Esfandiary

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Assalamualaikum wr, wb

Dengan mengucapkan puji dan syukur kehadirat Allah SWT, karena atas berkat, rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini dengan judul “Uji Toksisitas Akut *Pulp-out* : Kajian Mikroskopik Sel Osteoklas Dan Sel Osteoblas Tulang Alveolar Jaringan Periapikal Tikus Wistar.’

Pada kesempatan ini, penulis menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada yang terhormat :

1. **Ibunda Hj. Kamsinah Adam**, atas semua pengorbanan, doa, dukungan, nasehat, motivasi dan perhatian yang sangat besar kepada penulis.
2. **Istri tercinta Idawati, SE.**, atas semua pengorbanan, doa, dukungan, nasehat, motivasi dan perhatian yang sangat besar terhadap penulis
3. **Prof. Dr. drg. Edy Machmud, Sp.Prost(K)** sebagai dekan Fakultas Kedokteran Gigi UIniversitas Hasanuddin periode 2022 atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Konservasi Gigi Universitas Hasanuddin Makassar.
4. **Dr. drg. Maria Tanumihardja MDSc** sebagai pembimbing I yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga dalam memberikan arahan, masukan serta dukungan untuk menyelesaikan penelitian ini.
5. **Drg. Christine A Rovani, Sp.KG (K)** sebagai pembimbing II yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga dalam memberikan arahan, masukan serta dukungan untuk menyelesaikan penelitian ini.
6. **drg. Nurhayaty Natsir, Ph.D, Sp.KG (K)** sebagai Ketua Program Studi Konservasi Gigi serta sebagai dosen dan pembimbing kasus yang telah bersedia memberikan bimbingan, saran dan arahan bagi penulis.
7. **Dr. drg. Aries Chandra Trilaksana, Sp.KG (K)** sebagai dosen dan penguji yang telah bersedia memberikan bimbingan, saran dan koreksi terhadap hasil penelitian ini.

8. **Dr. drg Juni Jekti Nugroho, Sp. KG(K)** sebagai dosen dan penguji yang telah bersedia memberikan bimbingan, saran, dan koreksi terhadap hasil penelitian ini.
9. **drg. Noor Hikmah, Sp.KG(K)**, sebagai dosen yang selalu memberikan bimbingan dan masukan selama Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Konservasi Gigi.
10. **dr. M. Husni Cangara, Ph.D, Sp.PA, DFM**, yang telah sangat membantu dalam pembacaan hasil *slide* histologi sampel penelitian ini.
11. Pak **Lukman Muslimin** yang telah banyak membantu dalam proses penelitian ini.
12. Teman seperjuangan penelitianku **Mustakim M. dan Warni .**, suka dan duka penelitian ini dilalui bersama.
13. Teman-teman Seperjuangan Angkatan 2019 lainnya (**Inna, Rahmi, Murni, Ammi, Mustika, sartika, Chandra F, Vita, Cemma**) atas dukungan serta semangat kebersamaannya bagi penulis selama menjalani pendidikan ini

Akhirnya dengan penuh kesadaran dan kerendahan hati penulis mengucapkan terima kasih yang setulus-tulusnya serta penghargaan kepada semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu dan semoga Allah SWT selalu melimpahkan rahmat, ridha dan karunia-Nya kepada kita semua dan berkenan menjadikan tesis ini bermanfaat.

Makassar, 18 Juli 2022

Esfandiary

**UJI TOKSISITAS AKUT *PULP-OUT*:
KAJIAN MIKROSKOPIK SEL OSTEOKLAS DAN SEL OSTEUBLAS TULANG
ALVEOLAR JARINGAN PERIAPIKAL TIKUS WISTAR**

Esfandiary¹, Maria Tanumihardja², Christine A. Rovani²

¹Mahasiswa Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Hasanuddin

²Dosen Departemen Konservasi Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin

ABSTRAK

Latar Belakang: *Pulp-out*, kombinasi ekstrak herbal getah jarak, akar sidaguri dan mellitin, telah diteliti memiliki potensi dikembangkan sebagai alternatif bahan devitalisasi berbasis herbal, namun belum ada uji sitotoksitas akut secara lokal efeknya terhadap jaringan periapikal. Oleh karena itu uji toksisitas *pulp-out* harus dilakukan sebelum diaplikasikan pada manusia. **Tujuan:** Untuk mengetahui adanya toksisitas lokal jaringan periapikal setelah aplikasi *pulp-out* melalui pegamatan pada sel osteoklas dan sel osteoblas. **Metode:** Penelitian *eksperimental laboratoris* dengan disain *post test with control group*. Dua belas gigi tikus wistar dibagi kedalam 2 kelompok yaitu kelompok uji dan kelompok kontrol. Pada kelompok uji dilakukan preparasi gigi pada permukaan labial hingga mencapai setengah ketebalan dentin kemudian diaplikasikan *pulp-out* pada dasar kavitas lalu ditutup dengan RMGIC, sedangkan pada kelompok kontrol tidak ada perlakuan. Pada hari ke 7 dilakukan eutanasia dan gigi diekstraksi. Seluruh sampel gigi hewan uji dilakukan pemeriksaan histologis dengan pembesaran 400x perlapangan pandang. **Hasil:** Nilai rerata sel osteoklas setelah aplikasi *pulp-out* yaitu 2.50 ± 1.62 sedangkan nilai rerata sel osteoklas tanpa *pulp-out* yaitu 2.22 ± 2.39 dengan nilai $p= 0,47$. Nilai rerata sel osteoblas setelah aplikasi *pulp-out* yaitu $38,78 \pm 14,72$ sedangkan nilai rerata sel osteoblas tanpa *pulp-out* yaitu $33,67 \pm 12,94$ dengan nilai $p=0,26$ pada tingkat signifikansi 95%. Terjadi peningkatan jumlah sel osteoklas dan sel osteoblas, namun tidak bermakna secara statistik ($p>0,05$). **Kesimpulan:** *Pulp-out* tidak menimbulkan toksisitas akut terhadap tulang alveolar jaringan periapikal tikus wistar

Kata Kunci: toksisitas akut, *pulp-out*, sel osteoklas, sel osteoblas, jaringan periapikal.

**PULP-OUT ACUTE TOXICITY TEST:
MICROSCOPIC STUDY OF OSTEOCLAST AND OSTEOBLAS CELLS FROM
ALVEOLAR BONE PERIAPICAL TISSUE OF WISTAR RATS**

Esfandiary¹, Maria Tanumihardja², Christine A. Rovani²

¹Student of Specialist Dentistry Education Program Faculty of Dentistry Hasanuddin University

²Lecturer of the Department of Dental Conservation, Faculty of Dentistry Hasanuddin University

ABSTRACT

Background: Pulp-out, a combination of herbal extracts of jatropa gum, sidaguri root and mellitin, has been studied to have potency to be developed as an alternative herbal-based devitalization material however local periapical tissue toxicity should be performed prior to its application in humans. **Objective:** To evaluate local periapical tissue toxicity following pulp-out application. **Methods:** This is laboratory experimental research with post test design with control group. Twelve teeth of wistar rats were divided into 2 groups, namely the test group and the control group. In the test group, teeth were prepared on the labial surface until it reached half the thickness of the dentin, then pulp-out was applied to the base of the cavity and then covered with RMGIC, while in the control group there was no treatment. On day 7 euthanasia was performed and the teeth were extracted. All the samples were examined for histological examination with a 400x magnification. **Results:** The mean value of osteoclast cells after pulp-out application was 2.50 ± 1.62 while the mean value of osteoclast cells without pulp-out was 2.22 ± 2.39 with p value = 0.47. The mean value of osteoblast cells after pulp-out application was 38.78 ± 14.72 while the mean value of osteoblast cells without pulp-out was 33.67 ± 12.94 with p value = 0.26 at the 95% significance level. There was an increase in the number of osteoclast cells and osteoblast cells with no significant different compared to control ($p > 0.05$). **Conclusion:** Pulp-out did not cause acute toxicity to alveolar bone periapical tissue.

Keywords: Acute Toxicity, pulp-out, osteoclast, osteoblast, periapical tissue

DAFTAR ISI

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	i
KATA PENGANTAR	ii
ABSTRAK	iv
DAFTAR ISI	vi

DAFTAR GAMBAR

DAFTAR TABEL

DAFTAR LAMPIRAN

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang	1
1.2 Rumusan masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	
1.3.1 Tujuan Umum.....	2
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian	
1.4.1 Manfaat Umum	3
1.4.2 Manfaat Khusus	3

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Pulpa Gigi	4
2.1.1 Histologi Pulpa Gigi.....	5
2.2 Jaringan Periapikal	7
2.2.1 Inflamasi jaringan Periapikal	10
2.2.2 Inflamasi Pada Tulang Alveolar	11
2.3 Devitalisasi Pulpa	14
2.4 Pulp-out	14
2.4.1 Tanaman Jarak Pagar (J. curcas)	15
2.4.2 Tanaman Akar Sidaguri (S. rhombifolia)	16
2.4.3 Mellitin (A. mellifera)	17
2.5 Uji Toksisitas	18

BAB III KERANGKA TEORI DAN KONSEP	
3.1 Kerangka Teori	19
3.2 Kerangka Konsep	20
3.3 Hipotesis Penelitian	21
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN	
4.1 Jenis penelitian	22
4.2 Desain penelitian	22
4.3 Waktu Penelitian	22
4.4 Lokasi Penelitian	22
4.5 Sampel penelitian	22
4.5.1 Kriteria Inklusi.....	22
4.6 Perhitungan besar sampel	23
4.7 Variabel penelitian	24
4.8 Definisi operasional	24
4.9 Alat dan Bahan	24
4.10 Data penelitian	25
4.11 Prosedur Penelitian	25
4.12 Alur penelitian	27
BAB V HASIL PENELITIAN	29
BAB VI PEMBAHASAN	33
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	
7.1 Kesimpulan.....	37
7.2 Saran	37
DAFTAR PUSTAKA	38
LAMPIRAN	39

DAFTAR GAMBAR

Gambar II.1. Radang Jaringan periapikal	6
Gambar II.2. Gambaran anatomis gigi dan jaringan pendukungnya.....	9
Gambar II.3. Proses Resorpsi	13
Gambar V.1. Gambaran histologi sel osteoklas dari tulang alveolar jaringan periapikal setelah aplikasi <i>pulp-out</i>	29
Gambar V.2 Gambaran histologi sel osteoblas dari tulang alveolar jaringan periapikal setelah aplikasi <i>pulp-out</i>	30
Gambar V.3. Gambaran histologi sel osteoklas dari tulang alveolar jaringan periapikal pada kelompok control	30
Gambar V.4. Gambaran histologi sel osteoblas dari tulang alveolar jaringan periapikal pada kelompok control	31

DAFTAR TABEL

Tabel V.1. Uji Normalitas dan Homogenitas osteoklas dan osteoblas setiap kelompok	31
Tabel V.2. Rerata dan simpangan baku (SD) sel osteoklas dan sel osteoblas setiap kelompok	32

DAFTAR LAMPIRAN

1. Dokumentasi Penelitian
2. Surat Rekomendasi Persetujuan Komisi Etik

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pulp-out merupakan kombinasi ekstrak herbal getah jarak, akar sidaguri dan mellitin, telah diteliti memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai alternatif bahan devitalisasi berbasis herbal. Serangkaian uji terhadap *pulp-out* perlu dilakukan sebelum digunakan sebagai bahan sediaan komersil, terutama dari segi keamanannya. Uji toksisitas merupakan salah satu syarat yang harus dipenuhi terhadap sediaan yang diaplikasikan pada manusia.

Uji keamanan terhadap pemanfaatan tanaman medisinal belum banyak dilakukan karena herbal dianggap cukup aman dalam penggunaannya. Namun, di lain pihak terdapat laporan kasus adanya peningkatan resiko keracunan akut atau kronik dari sediaan herbal terhadap manusia (Aydin *et al*, 2016)

Uji toksisitas *pulp-out* yang dilakukan terhadap beberapa organ seperti usus, hati dan ginjal menunjukkan peradangan dengan kategori rendah dan sedang yang diasumsikan bahwa *pulp-out* relatif aman untuk digunakan. Selanjutnya uji toksisitas perlu dievaluasi terhadap jaringan lokal seperti jaringan periapikal dan jaringan pendukung gingiva di sekitar *pulp-out* diaplikasikan (Muhiddin,2021;Karim,2021; Temmanengnga,2021),

Jaringan periapikal adalah jaringan yang berada di ujung akar gigi, merupakan bagian jaringan periodonsium ke arah apikal gigi yang terhubung dengan saluran pulpa melalui foramen apikal. Oleh karena itu, proses inflamasi dalam saluran akar gigi dengan mudah akan menyebar hingga ke jaringan periapikal gigi. Inflamasi yang berlangsung lama dalam saluran akar akan menginduksi jaringan periapikal gigi, menyebabkan terjadinya resorpsi tulang alveolar secara patologis.(Siquera, 2011).

Penelitian sebelumnya melaporkan berbagai dampak yang ditimbulkan dari aplikasi bahan devitalisasi kimiawi, seperti arsen trioksida dan paraformaldehid. Beberapa laporan kasus menunjukkan penggunaan arsenik trioksida yang tidak hati-hati dapat menimbulkan nekrosis tulang alveolar dan jaringan lunak. Demikian juga paraformaldehid, agen devitalisasi pulpa lainnya memperlihatkan adanya toksisitas lokal dan sistemik serta potensi karsinogenik dari penggunaannya dalam perawatan endodontik (Zhu *et al*, 2013; Lee *et al*, 2016).

Paparan xenobiotik seperti arsen yang digunakan sebagai bahan devitalisasi, dilaporkan menyebabkan perubahan pada sel osteoblas dan sel osteoklas yang ditandai dengan adanya kerusakan tulang alveolar yang meluas (Lu *et al*, 2015). Sejauh ini belum ada penelitian yang dilakukan untuk mengevaluasi kondisi jaringan periapikal setelah penggunaan bahan *pulp-out*. Oleh sebab itu penelitian ini ditujukan untuk mengevaluasi toksisitas jaringan periapikal khususnya gambaran mikroskopis tulang alveolar setelah aplikasi *pulp-out*.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah aplikasi *pulp-out* menyebabkan toksisitas lokal pada jaringan periapikal utamanya tulang alveolar gigi tikus wistar?

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengevaluasi adanya toksisitas lokal tulang alveolar jaringan periapikal gigi setelah aplikasi *pulp-out*

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengevaluasi jumlah sel osteoklas tulang alveolar jaringan periapikal setelah aplikasi *pulp-out*
- b. Mengevaluasi jumlah sel osteoblas tulang alveolar jaringan periapikal setelah aplikasi *pulp-out*

1.4 Manfaat penelitian

1.4.1 Manfaat Umum

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan mengenai toksisitas lokal setelah aplikasi *pulp-out* sebagai bahan devitalisasi pulpa.

1.4.2 Manfaat Khusus

- a. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi bagi dokter gigi dan dokter gigi spesialis konservasi gigi pada khususnya mengenai efektifitas aplikasi bahan *pulp-out* sebagai bahan devitalisasi pulpa
- b. Diharapkan dapat dijadikan alternatif bahan devitalisasi pulpa dalam bidang konservasi gigi

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Pulpa Gigi

Pulpa gigi adalah jaringan ikat seperti jaringan ikat lainnya yang berada dalam tubuh. Jaringan ini terdiri dari saraf, pembuluh darah, substansi, cairan interstitial, odontoblas, fibroblas, dan komponen seluler lainnya. Jaringan gigi berbeda dengan jaringan ikat lainnya dikarenakan jaringan lunaknya (kompleks pulpa dentin) tertutup dalam jaringan keras termineralisasi (enamel, dentin dan sementum), dan pulpa disuplai oleh jaringan yang kaya akan neurovaskuler. (Kim *et al*, 2008)

Secara struktural, elemen pulpa memiliki proses odontoblas dan neuronal terminal meluas ke dentin. Fungsi antara pulp dan dentin dalam beberapa aspek: (1) Enkapsulasi dalam dentin menciptakan *low compliance* yang mempengaruhi potensi pertahanan pulpa (2) jaringan pulpa merespon cedera gigi, bahkan ketika tidak dirangsang secara langsung; (3) pulpa membawa saraf yang memberikan sensitivitas pada dentin; dan (4) pulpa mampu menguraikan dentin baik fisiologis dan respon rangsangan eksternal (Gutman , 2016)

Pulpa gigi sensitif terhadap faktor eksternal seperti infeksi mikroba dari iritan mikroba, mekanik dan kimiawi selama prosedur gigi.. Iritan dapat menghasilkan sinyal inflamasi, jika tidak ditangani dapat menimbulkan kerusakan yang menjadi jalur untuk mikroorganisme dan toksin untuk memasuki ruang pulpa (Gutmann, 2016; Yu , 2007).

Pada pulpa normal dengan tanpa gejala dan biasanya responsif terhadap test pulpa. Gigi dengan pulpa normal biasanya tidak menunjukkan gejala spontan. Gejala yang dihasilkan dari tes pulpa ringan, tidak menyebabkan pasien tertekan dan menimbulkan sensasi sementara yang dapat teratasi dalam hitungan detik. Secara radiografi, terdapat berbagai tingkat kalsifikasi pulpa tetapi tidak ada tanda resopsi, karies, atau paparan pulpa mekanis. sehingga tidak membutuhkan perawatan endodontik (Berman, 2016)

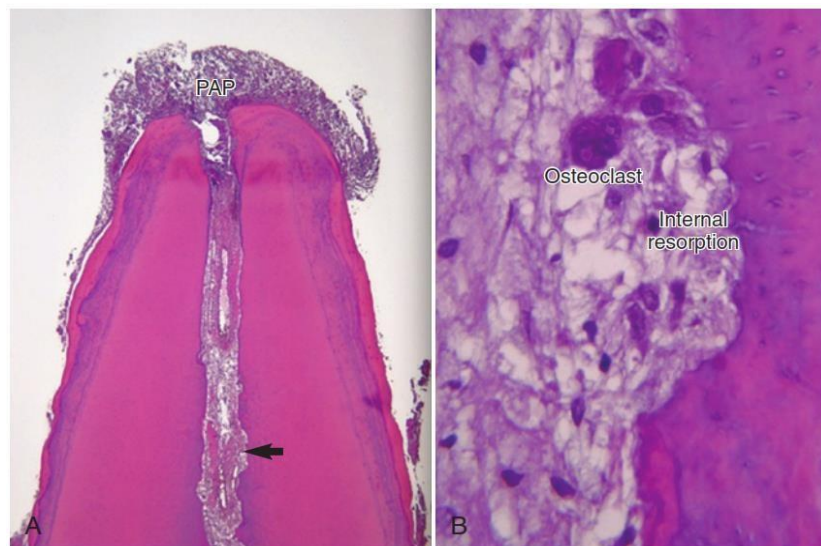
2.1.1 Histologi pulpa

Gigi secara histologis diklasifikasikan menjadi 3 kategori sesuai untuk kriteria modifikasi yang diusulkan oleh Ricucci tahun 2015 yakni:

1. Pulpa sehat: Pulpa tanpa perubahan pada kompleks dentin/predentin /odontoblast. Tubulus dentinalis gigi secara paralel melalui dentin dan predentin. Tidak ada pengurangan lapisan odontoblast atau ukuran sel odontoblast. Tidak ada dentin tersier dan kalsifikasi lainnya. Tidak ada akumulasi sel inflamasi, bakteri dan pelebaran pembuluh darah.
2. Pulpitis reversibel: Kondisi ini memasukkan spesimen dengan pulpa yang tidak terinflamasi dan atropi pulpa. Atropi pulpa menunjukkan seluler yang lebih sedikit dibandingkan pulpa muda yang sehat yakni fibroblast yang lebih sedikit tetapi jumlah kolagen yang lebih besar. Lapisan odontoblast berkurang dan lebih rata. Adapun bagian yang terkalsifikasi dapat terlihat di seluruh jaringan pulpa, dengan lapisan tebal dentin tersier yang mengurangi volume ruang pulpa. Pada spesimen ini membuktikan peradangan kronis sedang terjadi tetapi terbatas pada

pulpa koronal saja. Selain itu, limfosit dan sel plasma terlihat berkumpul dalam terkonsentrasi di bawah area terdalam dari penetrasi karies tetapi tidak terjadi obstruksi dari struktur normal. Tidak ada nekrosis koagulasi, lifurkasi, serta bakteri.

3. Pulpitis ireversibel: terdapat nekrosis parsial atau total pada pulpa koronal, setidaknya terdapat satu area, walaupun sangat kecil dari ruang pulpa. Jaringan telah mengalami lifurkasi atau koagulasi yang dikelilingi oleh massa yang hidup dan *neutrofil polimorfonucleary* (PMN) yang mati. Pada area perifer, konsentrasi sel-sel inflamasi kronis (limfosit, sel plasma, dan makrofag) membentuk dense halo di sekitar zona sentral. Agregasi bakteri atau biofilm dapat diamati pada kolonisasi jaringan pulpa nekrotik atau dinding dentin yang berdekatan. Adanya atau tidak adanya kontak langsung antara karies dan ruang pulpa (perforasi) terlihat pada kondisi ini.



Gambar II.1. A, Radang jaringan pulpa di saluran akar apikal meluas ke jaringan periapikal pada gigi dewasa (H&E, perbesaran: $\times 100$). B, Panah di (A). Perbesaran tinggi jaringan pulpa di saluran akar apikal di A. Jaringan pulpa sangat penting dan disusupi dengan sel inflamasi kronis. Perhatikan resorpsi dinding kanal dan sel klas berinti banyak (perbesaran H&E: $\times 200$).

(Atas kebaikan Dr. Domenico Ricucci, Roma, Italia.)

2.2. Jaringan Periapikal

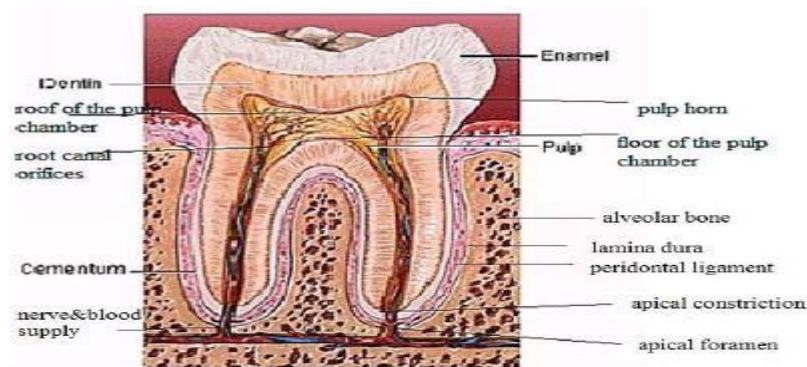
Jaringan periapikal adalah jaringan yang berada di ujung akar gigi. Jaringan periapikal merupakan bagian jaringan periodonsium ke arah apikal dari gigi, walaupun sebenarnya jaringan yang berada di dekat apeks gigi lebih menyerupai isi dari saluran akar dibandingkan jaringan periodonsium. Jaringan periodonsium adalah jaringan yang mengelilingi dan mendukung akar gigi, yang terdiri dari sementum, ligamen periodontal, lamina dura dan tulang alveolar. Yang menghubungkan antara pulpa dan jaringan periapikal adalah foramen apikal dan kanal lateral. Jaringan periapikal terdiri dari: (Fiorellini,2015)

1. Foramen apikal, merupakan penghubung antara pulpa dan jaringan periapikal. Selama pembentukan akar, foramen apikal terletak pada ujung akar anatomis. Ketika perkembangan gigi telah sempurna, foramen apikal menjadi lebih kecil dan memiliki jarak dengan ujung akar anatomis. Pada satu gigi, bisa terdapat satu atau lebih foramen apikal, biasanya pada gigi akar ganda. Apabila terdapat lebih dari satu foramen, yang terbesar disebut sebagai foramen apikal dan sisanya merupakan kanal aksesori atau kanal lateral.

2. Kanal lateral atau kanal aksesori, merupakan penghubung komunikasi antara pulpa dan ligamen periodontal. Komunikasi terjadi melalui saluran yang melewati dentin dan sementum yang membawa pembuluh darah kecil dan saraf. Kanal aksesori dapat berjumlah satu atau lebih, besar atau kecil. Biasanya terbentuk pada daerah sepertiga apikal. Kanal lateral, sama seperti foramen apikal, dapat menjadi jalur menyebarnya penyakit pulpa ke jaringan periapikal dan terkadang menyebabkan penyakit periodonsium menyebar ke saluran akar.
3. Sementum, merupakan jaringan menyerupai tulang, dengan kekerasan yang lebih tinggi, yang melapisi akar gigi dan menyediakan perlekatan untuk serat-serat periodontal. Dua jenis utama sementum adalah aseluler (primer) dan seluler (sekunder) sementum, keduanya terdiri dari matriks interfibrilar terkalsifikasi dan fibril kolagen. Walaupun lebih keras dan resorbsinya lebih pelan dari pada tulang, sementum tetap mengalami resorpsi saat terdapat lesi inflamasi periapikal dan sering mengakibatkan hilangnya konstiksi apikal.
4. Ligamen periodontal, adalah jaringan ikat khusus yang terletak di antara dinding tulang soket gigi dan akar gigi. Ini mengelilingi sebagian besar akar gigi dan menempelkan gigi ke tulang alveolar. Pada bagian paling koronal, ligament periodontal dilanjutkan dengan lamina propria gingiva. Dicirikan oleh bentuk jam pasirnya, jaringan ikat khusus ini menyempit di bagian tengah, dengan lebar rata-rata berkisar antara 0,2 hingga 0,4 mm. Ruang ligamen periodontal berkurang seiring bertambahnya usia dan meningkat di bawah beban yang berlebihan. Elemen yang paling penting dari ligamen periodontal adalah serat utama, yang berkolagen dan tersusun dalam bundel dan yang mengikuti jalur bergelombang jika dilihat secara membujur bagian. Bagian terminal

dari serat utama yang dimasukkan ke dalam sementum dan tulang disebut serat *Sharpey*. Bundel serat utama terdiri dari masing-masing serat yang membentuk jaringan anastomosis secara terus menerus antara gigi dan tulang. Fungsi jaringan periodontal dapat dikategorikan sebagai fungsi fisik, formatif, remodelling, nutrisi dan sensoris.

5. Lamina dura, merupakan dinding soket bagian dalam dari tulang alveolar yang memiliki kepadatan yang lebih tinggi sehingga secara radiograf gambarannya terlihat lebih opak. Kontinuitas dari lamina dura menentukan kesehatan periodontal.
6. Tulang alveolar adalah tulang yang berongga, tepatnya di samping ligamen periodontal. Lapisan luar terdiri dari *compact bone*, lapisan tengah *spongiosa bone*, serta lapisan dasar adalah *alveolar bone*. Lapisan luar (*compact bone*) dan lapisan tengah (*spongiosa/trabecular bone*) tersusun atas lamela-lamela dengan sistem havers. Tulang adalah jaringan ikat khusus yang terdiri atas materi antarsel berkapur, yaitu matriks tulang dan tiga jenis sel : osteosit, yang terdapat di rongga-rongga (lakuna) di dalam matriks; osteoblas, yang menyintesis unsur organik matriks, dan osteoklas, yang merupakan sel raksasa multinuklear yang terlibat dalam resorpsi dan remodeling jaringan tulang.



Gambar II.2. Gambaran anatomis gigi dan jaringan pendukungnya.

2.2.1. Inflamasi Pada Jaringan Periapikal

Iritan yang ada di dalam pulpa dan jaringan periapikal dapat menyebabkan inflamasi pada periapikal gigi. Iritan utama dari jaringan ini dapat dibedakan menjadi 2, yaitu:

1. *Living irritant*, yang termasuk dalam iritan ini adalah iritan mikrobial, yaitu bakteri, toksin bakteri, fragmen bakteri, dan virus. Iritan ini masuk ke jaringan periapikal melewati bagian apikal dari saluran akar dan menyebabkan inflamasi dan perubahan jaringan. Banyak studi yang mengatakan bahwa penyakit periapikal tidak akan muncul apabila tidak ada campur tangan bakteri di dalamnya. Maka, bakteri merupakan faktor utama yang dapat menyebabkan penyakit periapikal.

2. *Non-living irritant*, Iritan Mekanis adalah prosedur operatif, trauma kecelakaan, trauma oklusi. Iritan Termal adalah rangsang dingin, panas (misalnya pada saat mengebur). Iritan Kimikal adalah bahan pengisi saluran akar, bahan pembersih kavitas, dan bahan antibakteri. Berbagai zat yang digunakan untuk sterilisasi seperti fenol dan eugenol, pembersih dentin seperti larutan asam, pelapis kavitas serta zat yang terdapat pada bahan tambal, merupakan rangsangan kimiawi yang dapat menyebabkan inflamasi pada pulpa (Preshaw, 2015)

Respon inflamasi berfungsi untuk menghilangkan patogen, sel-sel atau jaringan yang rusak dan menginisiasi perbaikan. Netrofil dan makrofag adalah sel fagosit yang merupakan garis pertama pertahanan tubuh. Inflamasi merupakan respon perlindungan inang yang bertujuan untuk menghilangkan penyebab jejas serta sel-sel dan jaringan nekrotik, sehingga terjadi proses penyembuhan dan perbaikan jaringan. Pada awal terjadinya inflamasi, netrofil merupakan sel pertahanan tubuh pertama terhadap jejas atau infeksi, kemudian makrofag akan membantu proses eliminasi infeksi dan jaringan yang

rusak melalui proses fagositosis. Selanjutnya sel limfosit T berperan pada respon inflamasi kronis (Abbot, 2004)

Keradangan periapikal secara langsung merupakan interaksi antara bakteri yang menginfeksi saluran akar dan sistem imun dari host. Hal ini dimulai dengan respons peradangan akut. Keradangan akut berlanjut menjadi peradangan kronik apabila sel pertahanan host tidak dapat mencapai sumber iritasi sehingga tubuh tidak mampu untuk menghilangkan infeksi. Saluran akar merupakan sumber utama infeksi. Mikroorganisme yang terdapat pada saluran akar dapat berproliferasi sehingga berkembang ke luar saluran akar. Sisa-sisa metabolik mikroorganisme tersebut atau toksin jaringan nekrosis juga dapat berdifusi ke jaringan periapikal. Ketika mikroorganisme memasuki daerah periapikal, mereka akan dihancurkan oleh PMN. Namun apabila mikroorganisme tersebut sangat virulen, mereka akan mengalahkan mekanisme pertahanan dan menghasilkan perkembangan lesi periapikal (Abbot, 2004).

2.2.2. Inflamasi pada tulang alveolar

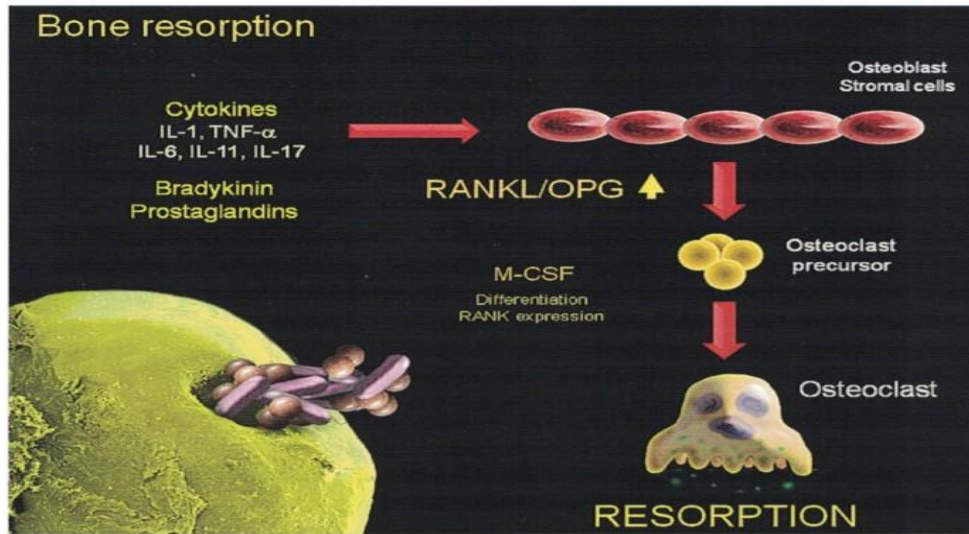
Tulang adalah jaringan ikat khusus yang terdiri atas materi antar sel berkapur, yaitu matriks tulang dan tiga jenis sel : osteosit, yang terdapat di rongga-rongga (lakuna) di dalam matriks; osteoblas, yang mensintesis unsur organik matriks, dan osteoklas, yang merupakan sel raksasa multinuklear yang terlibat dalam resorpsi dan remodeling jaringan tulang.(Junqueira , 2007).

Tulang secara kontinyu dibentuk oleh osteoblast dan secara kontinyu diresorpsi ketika osteoklas menjadi aktif. Dalam kondisi fisiologis, keseimbangan antara resorpsi dan pembentukan tulang sangat teratur yang membutuhkan waktu dan kecepatan yang sama

agar massa tulang tetap konstan. Li, tahun 2021 menyebutkan bahwa dalam kondisi fisiologis normal, keseimbangan antara resorpsi dan pembentukan tulang sangat teratur. (Bartold , 2010;Sihombing, 2012;Li, 2021)

Tulang alveolar adalah tulang yang berongga, tepatnya di samping ligamen periodontal. Lapisan luar terdiri dari *compact bone*, lapisan tengah *spongiosa bone*, serta lapisan dasar adalah *alveolar bone*. Lapisan luar (*compact bone*) dan lapisan tengah (*spongiosa/trabecular bone*) tersusun atas lamela-lamela dengan sistem havers. (Newman, 2015).

Sebagai respon terhadap infeksi, sel-sel imun seperti makrofag, sel T, dan sel lainnya pada jaringan periapikal akan melepaskan sitokin pro-inflamasi [seperti, IL-1 β , IL-6, IL-11, IL-17, dan TNF- α], kemokin dan mediator kimia lainnya [prostaglandin dan bradikinin] ke jaringan periapikal, dan akan menstimulasi osteoklastogenesis secara tidak langsung dengan merangsang osteoblas dan sel stromal pada tulang alveolar untuk mengekspresikan RANKL dan M-CSF. Proses resorpsi tulang menciptakan ruang yang cukup untuk mengakomodasi sel-sel pertahanan yang banyak di daerah periapikal sebagai usaha untuk menghalangi infeksi saluran akar dan mencegah penyebarannya ke tulang. Seiring dengan perkembangan penyakit, resorpsi tulang terus terjadi yang kemudian membentuk lesi radiolusen yang nampak mengelilingi ujung akar gigi pada gambaran radiologis.(Siquera, 2011).



Gambar II.3.

Infeksi bakteri pada saluran akar gigi akan menginduksi terjadinya respon imunologik pada jaringan periradikuler, menghasilkan pelepasan beragam mediator kimiawi. Beberapa mediator kimiawi dapat menstimulasi osteoklastogenesis melalui induksi peningkatan RANKL dan M-CSF oleh osteoblast dan sel stromal.

(Sumber : Jose F. Siquera. Treatment Of Endodontic Infection. Quintessence Publishing. 2011)

Inflamasi pada tulang alveolar dapat dimodulasi oleh beberapa bahan alami. Sebuah penelitian menunjukkan pemberian kitosan cangkang udang putih selama 14 hari pada tikus wistar pasca ovariektomi, dapat menstimulasi sel makrofag untuk menurunkan produksi mediator inflamatori prostaglandin E_2 (PGE_2) sehingga aktivitas osteoklastik dapat ditekan dan pembentukan sel osteoblas dapat meningkat.(Chaeseria (2015)

Cen dan Sung tahun 2014 melaporkan penggunaan pasta arsenic trioxide sebagai bahan devitalisasi maksimal selama 2 minggu sebab dapat menyebabkan terjadinya kerusakan jaringan periodontal dan tulang alveolar. Kerusakan tulang dapat meluas dan menyebar di jaringan periapikal sehingga menyebabkan terjadinya osteomyelittis . (Cen *et al*, 2014;Lu *et al*, 2015)

2.3. Devitalisasi pulpa

Salah satu kesulitan selama awal perawatan endodontik adalah penanganan rasa nyeri. Hal ini menjadi tantangan bagi praktisi untuk meniadakan atau mengurangi rasa sakit selama perawatan. Terdapat beberapa metode untuk awal penanganan nyeri seperti anestesi dan devitalisasi pulpa (Hargreaves & Keiser, 2002).

Devitalisasi pulpa adalah teknik operatif yang tidak menyakitkan yang biasa digunakan dalam perawatan sehingga lebih efisien karena memiliki dampak langsung pada perawatan selanjutnya. Bahan ini bekerja dengan melumpuhkan serabut saraf, penghancuran dan dekomposisi akson meduler sehat yang menyebabkan vasodilatasi, hiperemia dan perdarahan sehingga terjadi gangguan sirkulasi dan menghancurkan mitokondria seluler melalui membran sel sehingga kehilangan fungsi vital. Alasan yang dilaporkan oleh para praktisi pada penggunaan bahan devitalisasi karena penggunaan yang lebih cepat dan tanpa rasa sakit, menghilangkan keharusan injeksi anestesi lokal sehingga menghemat waktu dan memaksimalkan kerja sama pasien. (Zhen-ya, 2013; Walimbe, 2014)

2.4. *Pulp-out*

Bahan devitalisasi sintesis telah banyak terdapat di masyarakat seperti arsenic, akan tetapi memiliki banyak efek samping yang perlu dipertimbangkan secara serius seperti menimbulkan nyeri yang sangat signifikan setelah aplikasi, destruksi jaringan keras gigi dan lesi periapikal yang rekuren (Zhu, 2013).

Banyak penelitian yang telah dilakukan untuk mencari alternatif lain, salah satunya yang berbasis bahan herbal. *Pulp-out* merupakan kombinasi beberapa ekstrak herbal, getah jarak (*Jatropha curcas L., Euphorbiaceae*), akar sidaguri (*Sida rhombifolia L.*) dan Melittin, yang telah diteliti memiliki kemampuan mematikan saraf. Penelitian terhadap

setiap komponen ekstrak *pulp-out* menunjukkan berbagai potensi yang dimiliki masing-masing ekstrak tersebut. Penelitian yang dilakukan Mattudala (2008), getah jarak memperlihatkan kemampuan anti radang dalam 24 jam setelah aplikasi yang ditandai dengan menurunnya kadar PGE₂, akan tetapi setelah 24 jam, getah jarak menyebabkan lisis yang menunjukkan pecahnya pembuluh darah di pulpa sehingga menyebabkan terjadinya nekrosis pulpa (Matulada, 2008).

2.4.1. Tanaman Jarak Pagar (*J. curcas*)

Tanaman jarak pagar tersebar hampir di seluruh bagian wilayah Indonesia. Tanaman jarak pagar (*Jatropha curcas* L.) penting bagi usaha pemenuhan kebutuhan bahan bakar (energi) di Indonesia. Adapun morfologi tanaman meliputi: percabangan/kanopi, batang, daun, akar, dan buah. (Santoso, 2010)

Beberapa bagian dari *J. curcas* telah digunakan sebagai obat tradisional dan tindakannya untuk mencegah demam, konvulsi, penyakit veneral, konstipasi, penyakit kulit, rheumatik, malaria, diabetes, luka, gigitan ular, hemoroid, amenorhea dan oligomenorhea, penyakit kuning dan permasalahan hati (Anyawu *et al*, 2018).

Penelitian mengenai efek devitalisasi dari getah jarak telah dilaporkan, Mattulada (2008) menunjukkan adanya radang akut selama pengamatan 24 jam pengamatan dan beralih ke keadaan kronis setelah terjadi lisis atau pecahnya pembuluh darah dan hilangnya atau menurunnya rasa sakit disebabkan terjadinya nekrosis pulpa. Jarak pagar mengandung sterol atau triterpen, aglikon flavon, tanin, senyawa pereduksi, glikosida steroid, poliose dan saponin. Senyawa tanin dapat menyebabkan presipitasi protein dan saponin dapat menyebabkan hemolisis. Sifat getah jarak pagar yang asam dapat

mempengaruhi kelarutan komponen jaringan keras gigi (Mattulada, 2008; Tanumihardja, 2019)

2.4.2. Tanaman Akar Sidaguri (*Sida rhombifolia*)

Sidaguri termasuk family Malvaceae, marga Sida dengan nama latin *Sida rhombifolia*. Nama lain dari sidaguri adalah sadagori atau sidagori (Sunda), otokotok (Jawa), kahindu (Sumba), saliguri (Minangkabau), dan digo (Ternate), serta nama asing *yellow barleria*. Sidaguri (*Sida rhombifolia* L.), adalah tanaman obat tradisional yang memiliki banyak manfaat, seperti obat asam urat (Fadillah, 2015)

Tanaman *Sida rhombifolia* L. tumbuh liar di tepi jalan, halaman berumput, hutan, ladang dan tempat-tempat dengan sinar matahari cerah atau sedikit terlindung. Tanaman ini tumbuh pada daerah tropis di seluruh dunia dari dataran rendah sampai 1.450 mdpl. Tanaman perdu tegak bercabang ini dapat tumbuh sampai 2 meter dengan cabang kecil. Daun tunggal, bentuk bulat telur atau lanset, tepi bergerigi ujung meruncing, pertulangan menyirip, panjang 1-1,4 cm dan lebar 1-1,5 cm. Daun umumnya berbentuk jajaran genjang dengan bagian bawah berwarna hijau pucat atau abu-abu. Bunga tunggal berwarna kuning cerah. Mekar saat pukul 12.00 dan layu sekitar 3 jam kemudian. Buah dengan 8-10 kendaga diameter 6-7 mm (Dalimartha, 2003)

Adapun kandungan kimia tanaman sidaguri pada bagian akar mengandung steroid, alkaloid, dan ephedrine. Efek analgesik dari akar sidaguri terutama berasal dari zat biotif steroid dan alkaloid. Steroid digunakan untuk menekan inflamasi, alergi dan respon imun. Kortikosteroid mempunyai efek antiinflamsi dan immunosupresif untuk menekan pembengkakan dini, kemerahan dan nyeri. Penelitian in vitro *Sida rhombifolia* terbukti memiliki efek analgetik dan anti-inflamasi sebagai obat penurun asam urat. Akar sidaguri

digunakan untuk mengobati rematik, asma, influenza, sakit gigi dan mengurangi rasa nyeri pada pembengkakan akibat sakit gigi. Tumbuhan ini digunakan dengan cara menggigitkannya pada bagian gigi yang sakit atau berkumur dengan air rebusan akar sidaguri (Natsir, 2014; Tanumihardja *et al*, 2013)

2.4.3. Melittin (*Apis mellifera*)

Melittin adalah komponen utama (50% dari berat kering) dari bee venom. Bee venom adalah racun alami yang diproduksi oleh bee venom (*Apis mellifera*), dan telah banyak digunakan sebagai terapi tradisional di klinik. Melittin memungkinkan digunakan sebagai anti-inflamasi, jika dosis yang cermat untuk menghindari efek samping (Chen, 2016).

Perkembangan teknik akan membantu memodifikasi peptida beracun ini menjadi agen terapi yang aman sehingga melittin sintesis dan turunannya seharusnya dapat digunakan untuk mengembangkan agen farmasi baru. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa melittin memiliki potensi efek anti kanker terhadap payudara, karsinoma hepatoseluler (HCC), ovarium, prostat, melanoma, paru-paru, leukemia, dan kanker serviks. Melittin menghambat proliferasi sel kanker melalui induksi apoptosis melalui multipel mekanisme yang diteliti (Lee, 2016; Rady, 2017)

Berdasarkan sifat anti-inflamasinya, kombinasi getah jarak, akar sidaguri dan *melittin* yang disebut *pulp-out* menunjukkan jalur kematian sel yang sama dengan bahan devitalisasi komersil sehingga kombinasi ini dapat dipertimbangkan sebagai alternatif bahan devitalisasi berbasis herbal, akan tetapi kajian terhadap dampak sistemik yang ditimbulkan masih sangat terbatas (Choi *et al*, 2014; Tanumihardja *et al*, 2021)

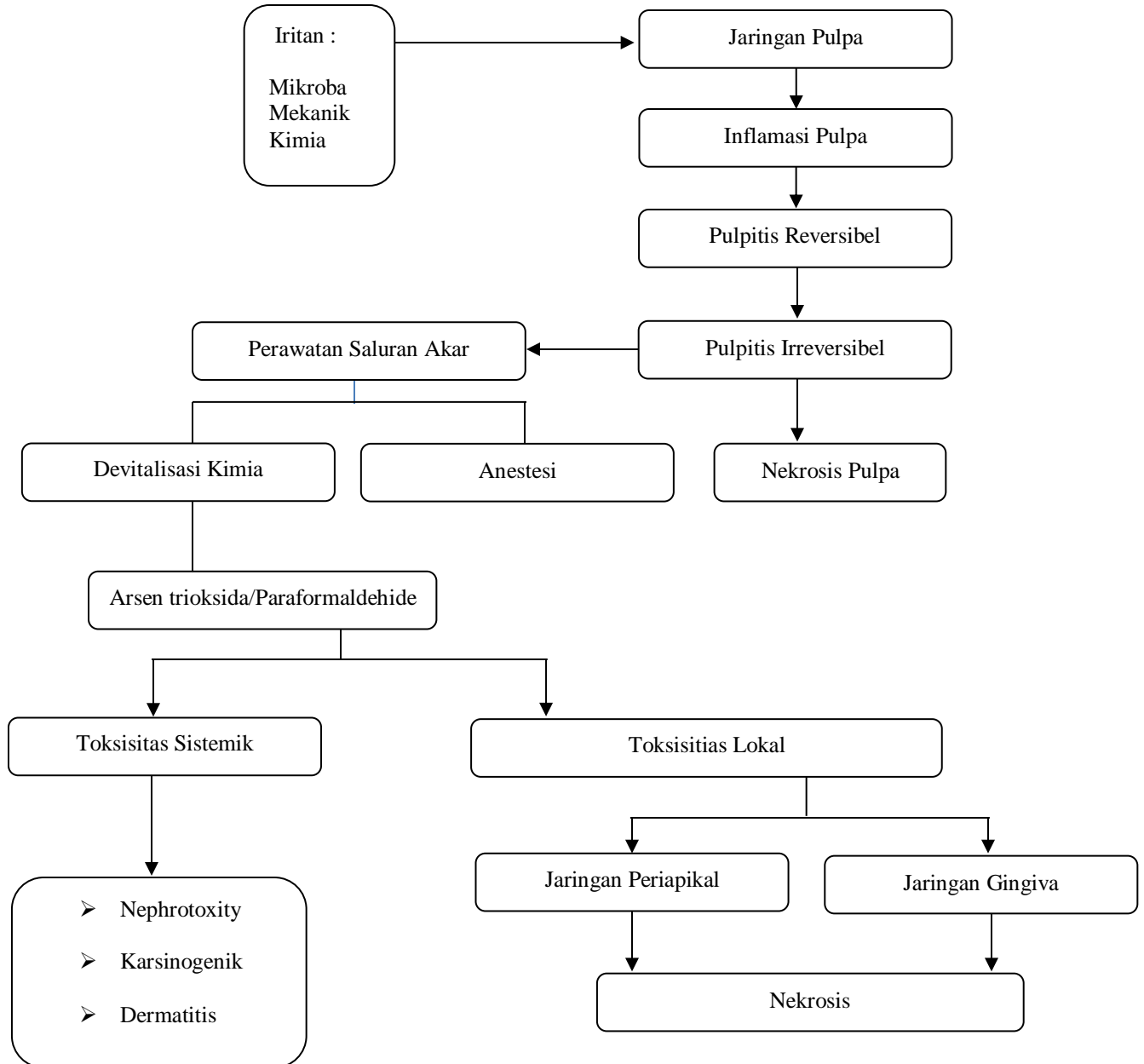
2.5. Uji Toksisitas

Toksisitas adalah efek yang meugikan dari xenobiotik pada organisme hidup yang diamati sebagai perubahan struktur dan fungsi guna memeriksa penyebab utama nekrosis sel bila terpapar zat beracun. Xenobiotik adalah zat asing yang secara alami tidak terdapat dalam tubuh manusia seperti obat-obatan, insektisida, dan zat kimia. Toksisitas bergantung pada dosis dan terjadi pada jaringan melalui iritasi kimia langsung yang dapat diamati secara histologi (Heroux, 2013; Rahayu, 2018; Saganuwan, 2017).

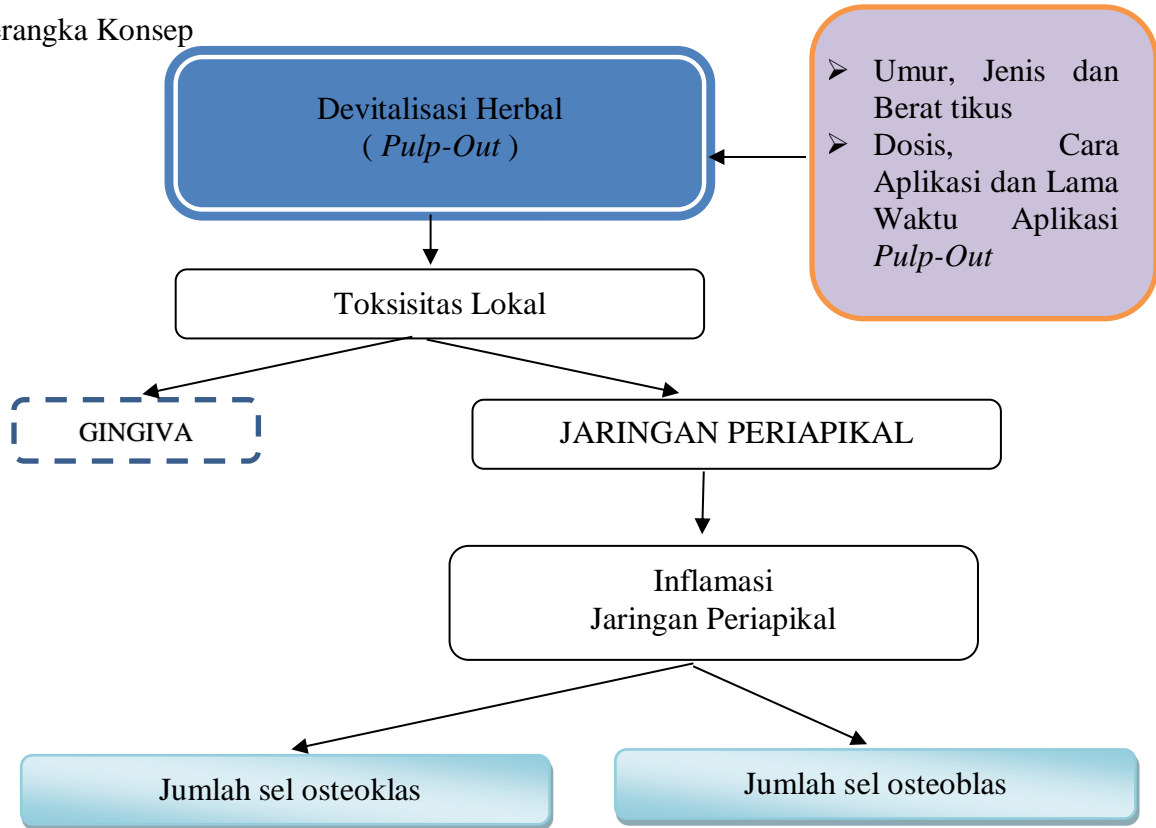
Dalam menentukan efek toksik suatu xenobiotik dapat dilakukan uji toksisitas jangka pendek/akut (1- 2 minggu), uji toksisias subakut (4 minggu - 6 bulan) dan uji toksisitas kronis/ jangka panjang (1 – 1.5 tahun). Uji toksisitas adalah suatu tes untuk mendeteksi efek toksik suatu zat pada sistem biologi guna memperoleh data dosis-respon dari sediaan uji. Uji toksisitas akut ini dirancang untuk menentukan efek yang terjadi dalam periode waktu yang singkat setelah pemberian dosis uji (Saganuwan, 2017; BPOM, 2014; Nisa, 2020).

Bab III Kerangka Teori dan Kerangka Konsep

3.1. Kerangka Teori



3.2 Kerangka Konsep



Keterangan :



Variabel Independen



Variabel Kendali



Variabel Dependen

3.3. Hipotesis Penelitian

Aplikasi *pulp-out* tidak menyebabkan toksisitas lokal pada tulang alveolar jaringan periapikal gigi.