

**EFEKTIVITAS EKSTRAK TIMUN LAUT (HOLOTHURIDAE SP.)
DALAM MENURUNKAN SITOKIN INFLAMASI INTERLEUKIN-6 (IL-
6) PADA TIKUS WISTAR YANG DIINDUKSI PERIODONTITIS.**

TESIS



OLEH :

**Trisantoso Rezdy Asalui
J035181003**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS
PROGRAM STUDI PERIODONSIA
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
2020**

**EFEKTIVITAS EKSTRAK TIMUN LAUT (HOLOTHURIDAE SP.)
DALAM MENURUNKAN SITOKIN INFLAMASI INTERLEUKIN-6 (IL-
6) PADA TIKUS WISTAR YANG DIINDUKSI PERIODONTITIS.**

TESIS

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk
Memperoleh gelar Profesi Spesialis – 1 dalam bidang ilmu Periodonsia
Pada Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis
Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin

OLEH

Trisantoso RezdyAsalui

J035181003

Pembimbing :

1. Prof. Dr. drg. Mardiana Andi Adam, MS
2. Prof. Dr. drg. Muh. Harun Achmad, M.Kes., Sp. KGA (K)

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS

PROGRAM STUDI PERIODONSIA

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2020

EFEKTIVITAS EKSTRAK TIMUN LAUT (HOLOTHURIDAE
SP.) DALAM MENURUNKAN SITOKIN INFLAMASI
INTERLEUKIN-6 (IL-6) PADA TIKUS WISTAR YANG
DIINDUKSI PERIODONTITIS.

oleh

Trisantoso Rezdy Asalui

J035181003

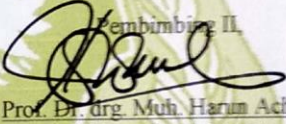
Setelah membaca tesis ini dengan seksama, menurut pertimbangan kami,
Tesis ini telah memenuhi persyaratan ilmiah

Makassar,

Pembimbing I,



Prof. Dr. drg. Mardiana Andi Adam, MS
Nip. 195510211985032001

Pembimbing II,


Prof. Dr. drg. Muh. Harun Achmad,
M.Kes. Sp. KGA(K)
Nip. 197105232002121002

Mengetahui

Ketua Program Studi (KPS)
PDDGS Periodonsia FKG-UNHAS


Prof. Dr. drg. Sri Oktawati, Sp.Perio(K)
Nip. 19641003 199002 2 001



PENGESAHAN UJIAN TESIS

EFEKTIVITAS EKSTRAK TIMUN LAUT (HOLOTHURIDAE SP.)
DALAM MENURUNKAN SITOKIN INFLAMASI INTERLEUKIN-6 (IL-
6) PADA TIKUS WISTAR YANG DIINDUKSI PERIODONTITIS.

Diajukan oleh

Trisantoso Rezdy Asalui

J035181003

Telah disetujui :

Makassar,


Pembimbing I,


Prof. Dr. drg. Mardiana Andi Adam, MS
Nip. 195510211985032001


Pembimbing II,


Prof. Dr. drg. Muh. Haron Achmad,
M.Kes., Sp. KGA(K)
Nip. 197105232002121002

Ketua Program Studi (KPS)
PDDGS Periodonsia EKG-UNHAS


Prof. drg. Sri G. Wati, Sp.Perio(K)
Nip. 6410031990022001

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Hasanuddin


drg. Muhammad Rusli, M.Kes., Ph.D., Sp.BM(K)
Nip. 197307022001121001



TESIS

EFEKTIVITAS EKSTRAK TIMUN LAUT (HOLOTHURIDAE SP.)
DALAM MENURUNKAN SITOKIN INFLAMASI INTERLEUKIN-6 (IL-
6) PADA TIKUS WISTAR YANG DIINDUKSI PERIODONTITIS.

Oleh :

Trisatoso Rezdy Asalui
J035181003

Telah Disetujui
Makassar,

1. Penguji I : Prof. Dr. drg. Mardiana Andi Adam, MS
2. Penguji II : Prof. Dr. drg. Muh. Harun Achmad, M.Kes., Sp.KGA(K)
3. Penguji III : Dr. drg. Ami Irawaty Djais, Sp.Perio (K)
4. Penguji IV : Prof. Dr. drg. Sri Oktawati, Sp.Perio (K)
5. Penguji V : Prof. Dr. drg. Hasanuddin Thahir, MS, Sp. Perio (K)

Mengetahui
Ketua Program Studi (KPS)
PDDGS Periodonsiologi UNHAS
Prof. Dr. drg. Sri Oktawati, Sp.Perio(K)
Nip. 19641003 199002 2 001



PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TULIS AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Trisantoso Rezdy Asalui

NIM : J035 181 003

Program Studi : Progam Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Periodonsia

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya tulis ilmiah yang saya tulis ini benar – benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pegambilan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya tulis akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Desember 2020



Trisantoso Rezdy Asalui

KATA PENGANTAR

Puji dan Syukur kupanjatkan kepada Tuhan Yesus Kristus atas segala berkah dan karuniaNya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis akhir pada waktunya sebagai salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Periodonsia Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin Makassar.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa dalam proses penelitian dan penulisan ini banyak mendapat bimbingan, arahan dan dorongan dari berbagai pihak, terutama kepada kedua pembimbing saya **Prof. Dr. drg. Mardiana Andi Adam, MS.**, dan **Prof. Dr. drg. Muh. Harun Achmad, M.Kes., Sp.KGA(K)** yang tidak henti – hentinya membimbing dalam proses penelitian dan penulisan. Dalam kesempatan ini, penulis juga mengaturkan terima kasih setulus – tulusnya kepada:

1. **Prof. Dr. Dwia Ariestina Pulubuhu, MA** selaku Rektor Universitas Hasanuddin.
2. **Dr. drg. Muhammad Ruslin, M.Kes, PhD, Sp.Bm(K)** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin
3. **Prof. Dr. drg. Sri Oktawati, Sp.Perio(K)** sebagai Ketua Program Studi PPDGS Periodonsia yang selama ini telah meluangkan waktu untuk membimbing dan mengarahkan baik selama penulis menempuh pendidikan di program pendidikan spesialis dokter gigi periodonsia dan juga pada saat penulisan ini.
4. **Prof. Dr. drg. Hasanuddin Thahir, M.Kes., Sp. Perio (K), Prof. Dr. drg. Sri Oktawati, Sp. Perio (K) drg. Arni Irawaty Djais, Sp.Perio(K)**, sebagai tim penguji yang telah banyak memberikan masukan dan koreksi dalam proses perbaikan tesis ini

5. Tim dosen departemen Periodonsia FKG UNHAS yang telah memberikan bimbingan dan dukungan selama penulis mengikuti program pendidikan dokter gigi spesialis.
6. Kepada Klinik hewan La Coste, STIFA Makassar, Rumah sakit Unhas yang telah membantu proses penelitian ini.
7. Orang tua dan saudaraku tercinta, Rizal Asalui, Elvira Yovi, Yoelini Rizal Asalui, Dwiwahyudi Rezky Asalui yang dengan penuh kesabaran memberikan dukungan dan motivasi hingga terselesaikannya pendidikan dokter gigi spesialis.
8. Kepada teman-teman seperjuangan X-WARRIOR, kak Lani, kak Sari, kak Sigit, kak Kifa, kak Dita, kak Ira, Kak Ani, Kak Ima dan Kak uni yang selalu menolong dan memberi semangat kepada penulis.
9. Kepada Junior Titu, Sigma dan Soun, yaitu kak Yayuk, Kak Oda, Jen, Daniel Tetan-El yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini
10. Kepada Grup YGMR, Dante, Nugy, Rio, Jef, Yogo, Indra, Kevin yang telah menyempatkan waktunya untuk membantu penulis

Akhir kata, penulis yakin bahwa tulisan ini masih banyak kekurangan serta jauh dari kesempurnaan, maka dari itu, diharapkan saran serta kritik demi kesempurnaan tulisan ini. Penulis juga berharap penelitian ini berguna bagi pembaca, masyarakat, dan berguna untuk perkembangan ilmu kedokteran serta menjadi wacana untuk dilakukannya penelitian lebih lanjut.

Makassar, Desember 2020

Penulis

**EFFECTIVITY OF SEA CUCUMBER EXTRACT (HOLOTHURIDAE SP.)
TO REDUCED INFLAMMATORY CYTOKINE INTERLEUKIN – 6 (IL -
6) ON PERIODONTITIS INDUCED WISTAR RAT**

ABSTACT

Introduction : Chronic periodontitis is a infectious disease that cause inflammation and periodontal structure destruction, loss of attachment, bone loss. Bacteria are the main etiological factor that cause periodontitis, and Red Complex Bacteria is the well known to cause periodontitis. *Porphyromonas gingivalis* is one of the red complex bacteria. In periodontitis patient, Interleukin – 6 plays an important role in developmental of the disease. Sea cucumber is soft invertebrate from class *Holothruidea*. Sea cucumber has anti-cancer, antibacterial, antifungal, anti-inflammatory, anti-hypertention, antioxidant and antiviral properties

Material and method : Sea cucumber (*Holothrudidae sp.*) extract was made by using ethanol solution and then rotavapor was used to get the extract. In this research, *Pohrphyromonas gingivalis* was induced into rat's gingiva and the anterior teeth were tied by silk ligature. After 3 days, the rats' gingiva and pocket were scaled, measured and sea cucumber was given orally for P1 and P2 once a day for three days. After 3 days, K1 and P1 were sacrificed,, the tissue was stored in -20°C and after 7 days, the K2 and P2 were also sacrificed and IL-6 was measured using ELISA reader.

Results : we found that pocket depth were reduced after scaled and sea cucumber extract given to the rat, but no significant result was found between these two groups. But the expression of IL – 6 was increased in day 7 after administration of sea cucumber extract orally.

Discussion: sea cucumber contains saponin, PUFA, these compounds can block expression of protaglandins and pro-inflammatory cytokine that can influence that expression of IL- 6. IL- 6 can act as anti-inflammatory and pro-inflammatory cytokine.

Conclusion: The sea cucumber extract can influence the expression of inflammatory cytokine, such as interleukin – 6 (IL- 6)

Keyword: sea cucumber extract, periodontitis, inflammatory cytokine, Interleukin-6

EFEKTIVITAS EKSTRAK TIMUN LAUT (HOLOTHURIDAE SP.)

DALAM MENURUNKAN SITOKIN INFLAMASI INTERLEUKIN-6 (IL-

6) PADA TIKUS WISTAR YANG DIINDUKSI PERIODONTITIS.

ABSTRAK

Pendahuluan: Periodontitis kronis merupakan penyakit infeksi yang dapat menyebabkan inflamasi dan kerusakan jaringan periodontal, kehilangan perlekatan dan kehilangan tulang. Bakteri merupakan etiologi utama yang menyebabkan periodontitis, dan bakteri *red complex* diketahui menjadi penyebabnya. *Porphyromonas gingivalis* merupakan salah satu bakteri *red complex*. Pada pasien periodontitis, interleukin – 6 memiliki peran penting dalam perkembangan penyakit ini. Timun laut merupakan invertebrata lunak dari kelas *holothruidae*. Timun laut memiliki efek antikanker, antibakteri, antifungi, antiinflamasi, antihipertensi, antioksidan dan antivirus.

Materi dan metode: Ekstrak timun laut (*Holothuridae sp*) dibuat menggunakan larutan etanol dan dilakukan rotavapor untuk memperoleh ekstrakannya. Pada penelitian ini, *Porphyromonas gingivalis* diinduksikan kedalam gingiva dan gigi anterior depan bawah diikat menggunakan ligature *silk*. Setelah 3 hari, gingiva tikus dan poket diukur dan diskeling dan ekstrak timun laut diberikan pada kelompok P1 dan P2 sehari sekali selama 3 hari. Setelah 3 hari, kelompok K1 dan P1 *disacrificed*, jaringan disimpan pada suhu -20°C dan setelah hari ketujuh, kelompok K2 dan P2 *disacrificed*, dan IL-6 dianalisa menggunakan ELISA reader.

Hasil: kedalaman poket menurun setelah skeling dan pemberian ekstrak timun laut, tetapi tidak ada perbedaan yang signifikan antara kedua kelompok. Ekspresi interleukin – 6 meningkat pada hari ketujuh setelah pemberian ekstrak timun laut secara oral.

Pembahasan: Timun laut mengandung saponin, PUFA, komponen ini dapat menghambat ekspresi prostaglandin dan sitokin pro-inflamasi yang dapat mempengaruhi ekspresi IL – 6. IL- 6 dapat bertindak sebagai sitokin pro-inflamasi dan anti-inflamasi. Timun

Simpulan: ekstrak timun laut dapat mempengaruhi ekspresi sitokin inflamasi seperti Interleukin – 6)

Kata Kunci: ekstrak timun laut, periodontitis, sitokin inflamasi, Interleukin - 6

DAFTAR ISI

| | | |
|--|-------|----|
| Daftar Isi | | i |
| Daftar Tabel | | iv |
| Daftar Gambar | | v |
| Daftar Lampiran | | vi |
| BAB 1 PENDAHULUAN | | |
| 1.1 Latar Belakang | | 1 |
| 1.2 Rumusan Masalah | | 3 |
| 1.3 Tujuan Penelitian | | 4 |
| 1.4 Manfaat Penelitian | | 4 |
| BAB 2 Tinjauan Pustaka | | |
| 2.1 Penyakit Periodontal | | 5 |
| 2.1.1 Periodontitis Kronis | | 5 |
| 2.1.2 Etiologi Periodontitis Kronis | | 6 |
| 2.1.3 Faktor Resiko Periodontitis | | 6 |
| 2.1.3.1 Aspek Mikroba | | 7 |
| 2.1.3.2 Faktor Lokal | | 7 |
| 2.1.3.3 Faktor Sistemik | | 8 |
| 2.1.3.4 Faktor Imun | | 8 |
| 2.1.3.5 Faktor Genetik | | 9 |
| 2.1.3.6 Faktor Lingkungan dan Perilaku | | 9 |
| 2.1.4 Patogenesis Periodontitis | | 10 |

| | |
|--|----|
| 2.2 Sitokin | 12 |
| 2.2.1 Sifat Sitokin | 13 |
| 2.2.2 Sitokin Proinflamasi | 13 |
| 2.2.2.1 Interleukin 1- β | 14 |
| 2.2.2.2 Interleukin – 6 | 14 |
| 2.2.2.3 Tumor Necrosis Factor – α | 15 |
| 2.2.3 Sitokin Antiinflamasi | 16 |
| 2.2.4 Kemokin | 16 |
| 2.3 Mediator Inflamasi dan Resorpsi Tulang | 17 |
| 2.4 Timun Laut | 18 |
| 2.4.1 Klasifikasi Timun Laut | 19 |
| 2.4.2 Nilai Pangan dan Nutrisi Timun Penting Laut | 20 |
| 2.4.3 Kandungan Bioaktif dan Teraupetik Timun Laut | 20 |
| 2.4.4 Fungsi Timun Laut pada Bidang Kesehatan | 23 |
| 2.4.5 Fungsi Timun Laut dalam Bidang Kedokteran Gigi | 27 |
| BAB 3 KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESA | |
| 3.1 Kerangka Teori | 29 |
| 3.2 Kerangka Konsep | 30 |
| 3.3 Hipotesa | 31 |
| BAB 4 METODE PENELITIAN | |
| 4.1 Rancangan Penelitian | 32 |
| 4.2 Waktu dan Lokasi Penelitian | 32 |
| 4.3 Besar Sampel Penelitian | 32 |
| 4.4 Definisi Operasional Variabel Penelitian | 32 |

| | |
|--------------------------------------|-----------|
| 4.5 Instrumen Pengambilan Data | 33 |
| 4.6 Metode Pengumpulan Data | 33 |
| 4.6.1 Persiapan Penelitian | 33 |
| 4.6.2 Pelaksanaan Penelitian | 34 |
| 4.7 Analisa Data | 36 |
| 4.8 Alur Penelitian | 37 |
| BAB V HASIL | 39 |
| BAB VI PEMBAHASAN | 45 |
| BAB VII SIMPULAN DAN SARAN | |
| 7.1 Simpulan | 49 |
| 7.2 Saran | 49 |
| DAFTAR PUSTAKA | 50 |

DAFTAR TABEL

Tabel 1 Perbandingan kedalaman poket berdasarkan waktu *sacrifice* pada masing – masing kelompok

Tabel 2. Perbandingan kedalam poket berdasarkan waktu pada masing – masing kelompok

Tabel 3. Perbandingan antara kelompok kontrol dan perlakuan berdasarkan waktu pemeriksaan

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Ilustrasi terjadinya periodontitis

Gambar 2. Patogenesis periodontitis

Gambar 3. Timun laut setelah organ dalamnya dibuang

Gambar 4. Perbandingan ekspresi interleukin – 6 antara kelompok kontrol dan perlakuan.

Gambar 5. Perbandingan ekspresi interleukin – 6 pada masing –masing kelompok berdasarkan waktu

Gambar 6. Perbandingan ekspresi interleukin – 6 antara kedua kelompok berdasarkan waktu *sacrifice*

DAFTAR LAMPIRAN

1. Foto kegiatan penelitian
2. Hasil analisa data statistik
3. Surat etik penelitian

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit periodontal merupakan suatu penyakit inflamasi kronis yang menyebabkan kerusakan dari struktur pendukung gigi, dan apabila penyakit ini tidak ditangani akan menyebabkan gangguan fungsi, penampilan, rasa sakit dan kehilangan gigi. Penyakit periodontal ini terbagi menjadi gingivitis periodontitis kronis, agresif periodontitis, periodontitis yang berhubungan dengan penyakit sistemik, dan periodontitis nekrosis.^{1,2}

Penyakit periodontal merupakan penyakit yang paling banyak diderita, tetapi sering penyakit ini tidak terdeteksi karena tidak adanya keluhan yang ditimbulkan. Menurut penelitian oleh Loos et al., sekitar 15% orang dewasa yang berumur 21 – 50 tahun dan 30% pada orang yang berumur 50 tahun keatas menderita periodontitis.³ Periodontitis dan karies gigi merupakan penyebab utama kehilangan gigi yaitu sekitar 10 – 15% pada orang dewasa.² Penyakit periodontal ini merupakan penyakit pada rongga mulut yang paling banyak terjadi terutama pada negara berkembang.¹ Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh RISKESDAS 2018 diketahui bahwa kasus penyakit periodontal baik periodontitis dan gingivitis sebesar 74.1%.⁴

Periodontitis merupakan infeksi multifaktorial yang disebabkan oleh interaksi antara beberapa spesies bakteri dan respon imun inang. Bakteri dominan pada periodonsium yang sehat adalah bakteri gram positif, bakteri fakultatif, bakteri anaerob dan sedikit bakteri gram negatif. Akan tetapi, bakteri gram negatif ini

telah ditemukan banyak pada subgingiva dengan peningkatan keparahan penyakit periodontal. Bakteri gram negatif yang paling banyak ditemukan adalah *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, dan *Treponema denticola* yang telah digolongkan sebagai bakteri *red complex*.⁵

Periodontitis akan menyebabkan peningkatan sitokin proinflamasi baik secara lokal maupun secara sistemik, dan hal ini akan berkontribusi pada kerusakan jaringan periodonsium baik jaringan lunak maupun jaringan keras. Interleukin 6 (IL-6) merupakan sebuah interleukin yang bertindak baik sebagai sitokin pro-inflamasi dan sitokin anti-inflamasi. Peningkatan IL-6 ini berhubungan dengan kerusakan jaringan pada periodontitis. Kadar IL-6 pada pasien yang mengalami periodontitis ditemukan lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang sehat dan didapatkan bahwa IL-6 ini berhubungan dengan terjadinya kehilangan perlekatan dan kerusakan jaringan yang berkelanjutan pada periodontitis.^{6,7}

Penyakit periodontal dapat ditangani melalui terapi non-bedah dan juga terapi bedah. Pembersihan plak dan kalkulus baik supragingiva dan subgingiva harus dilakukan sebagai tahap awal dari perawatan penyakit periodontal. Perawatan ini kurang efektif dalam mengeliminasi bakteri patogen periodontal, hal ini disebabkan oleh keterbatasan instrumentasi. Oleh sebab itu, pemberian bahan antimikroba sebaiknya dilakukan. Pemberian antimikroba ini dapat dilakukan secara sistemik maupun secara lokal.⁸ Akan tetapi, penggunaan antibiotik yang terus – menerus dan tidak sesuai dengan anjuran akan menyebabkan resistensi bakteri terhadap antibiotik. Oleh sebab itu, bahan – bahan herbal semakin banyak digunakan sebagai suplemen makanan untuk melawan bakteri.⁹

Timun laut merupakan hewan invertebrata yang ditemukan pada dasar laut. Timun laut termasuk pada divisi *Echinodermata* dan pada kelas *Holothruoidea*. Timun laut ini merupakan hewan laut yang penting dan digunakan sebagai sumber makanan bagi manusia, terutama pada bagian Asia. Timun laut memiliki persentasi protein yang tinggi dengan tidak memiliki kolesterol. Selain digunakan sebagai bahan makanan, timun laut juga digunakan sebagai obat tradisional pada Asia Timur yaitu untuk perawatan asma, hipertensi, rematik, anemia. Kandungan asam eicosapentaenoic yang tinggi pada timun laut dikatakan dapat membantu perbaikan jaringan dan penyembuhan luka. Selain itu, timun laut juga memiliki komponen bioaktif yaitu saponins, chondroitin sulfat, glikosaminoglican, sulfat polisakarida, sterol, fenol, peptida, ceberosida, dan lektin. Beberapa penelitian menemukan bahwa timun laut ini memiliki efek anti-inflamasi, immunostimulan, antikanker, anti-oxidant, dan antibakteri.^{10,11,12,13}

Berdasarkan uraian tersebut maka penulis tertarik untuk mengetahui pengaruh ekstrak timun laut terhadap perubahan jumlah sitokin inflamasi dengan melihat perubahan pada Interleukin-6.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah ekstrak timun laut dapat digunakan sebagai terapi antiinflamasi pada penderita periodontitis?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk melihat efektivitas ekstrak timun laut sebagai terapi antiinflamasi pada penderita periodontitis

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Untuk melihat adanya penurunan sitokin inflamasi yaitu Interleukin-6 pada tikus yang diinduksi periodontitis setelah aplikasi ekstrak timun laut

1.4 Manfaat Penelitian

1. Memberikan dan menambah pengetahuan ilmiah mengenai potensi timun laut pada bidang periodontal.
2. Memberikan dan menambah pengetahuan ilmiah mengenai efektivitas timun laut terhadap penyakit periodontitis.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Penyakit Periodontal

Penyakit periodontal menggambarkan suatu kondisi inflamasi kronis pada gingiva, tulang dan ligamen yang mendukung gigi. Penyakit periodontal dimulai dengan terjadinya gingivitis yaitu adanya inflamasi lokal yang disebabkan oleh bakteri pada plak. Jika gingivitis ini tidak ditangani, maka akan menyebabkan berkembangnya penyakit menjadi periodontitis kronis, yang ditandai dengan terjadinya kehilangan tulang dan jaringan pendukung gigi lainnya.¹⁴

2.1.1 Periodontitis Kronis

Periodontitis kronis adalah sebuah penyakit infeksi yang menyebabkan inflamasi pada jaringan pendukung gigi, kehilangan perlekatan, kehilangan tulang. Periodontitis kronis merupakan bentuk paling umum dari periodontitis dan memiliki karakteristik progress penyakit yang lambat. Kebanyakan kasus periodontitis terjadi pada orang dewasa, sekitar 15% orang dewasa yang berumur 21 – 50 tahun dan 30% pada orang yang berumur 50 tahun keatas menderita periodontitis.³ Akan tetapi, periodontitis juga dapat terjadi pada anak – anak dan remaja karena terjadinya akumulasi plak dan kalkulus. Oleh sebab itu, penyakit ini sebaiknya dipahami sebagai penyakit yang berhubungan dengan usia, dan bukan penyakit yang tergantung pada usia.^{3,15,16} (caranza 342, clinical perio 381)

Pada pemeriksaan klinis periodontitis yang tidak dirawat akan menimbulkan beberapa gejala yaitu: plak dan kalkulus supragingiva dan subgingiva, pembesaran gingiva, kemerahan, kehilangan *stippling gingiva*, terbentuknya poket

periodontal, berdarah saat dilakukan probing, kehilangan tulang, kehilangan perlekatan, meningkatnya kegoyangan gigi.¹⁵



Gambar 1. Ilustrasi terjadinya periodontitis (sumber: Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal Diseases. Nature Reviews. 2017; 3: p. 2)

2.1.2 Etiologi Periodontitis Kronis

Penyebab utama penyakit periodontal adalah adanya mikroorganisme yang berkolonisasi di dalam plak gigi. Kandungan plak gigi adalah berbagai jenis mikroorganisme, khususnya bakteri. Bakteri gram negatif yang paling banyak ditemukan adalah *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, dan *Treponema denticola* yang telah digolongkan sebagai bakteri *red complex*.^{5,15,16}

2.1.3 Faktor Resiko Periodontitis

Ada beberapa faktor yang mempengaruhi etiopatogenesis dari periodontitis kronis. Komposisi dari mikroflora rongga mulut dan jumlah plak merupakan faktor utama. Tingkat kerusakan jaringan periodontal tergantung pada kemampuan imun inang. Penyakit sistemik dan faktor lingkungan mempengaruhi pembentukan dan progress dari periodontitis kronis. Aspek mikroba, faktor lokal, faktor sistemik, faktor imun, genetik, lingkungan dan perilaku merupakan faktor resiko yang dapat dimiliki oleh seseorang dengan periodontitis kronis. Kontribusi

faktor resiko tiap pasien berbeda, oleh sebab itu, penting untuk tidak hanya mengidentifikasi faktor resiko yang terlibat tetapi juga kontribusi dari tiap faktor resiko terhadap keparahan penyakit.^{14,15,16}

2.1.3.1 Aspek Mikroba

Akumulasi plak pada permukaan gigi dan gingiva pada *dentogingival junction* dikatakan sebagai agen primer awal dalam etiologi gingivitis dan periodontitis kronis. Ketika biofilm terbentuk, tanda awal reaksi inflamasi terjadi pada margin gingiva (gingivitis) tanpa adanya kerusakan perlekatan. Kehilangan perlekatan dan tulang berhubungan dengan meningkatnya jumlah bakteri gram negatif pada subgingiva. *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, dan *Treponema denticola*, yang dikenal sebagai bakteri *red complex* berhubungan dengan terjadinya kehilangan perlekatan dan tulang pada periodontitis kronis. Patogen periodontal seperti *P. gingivalis* kemudian akan menginvasi jaringan periodontal dan akan memicu respon imun dengan meningkatkan konsentrasi mediator proinflamasi yang dapat membantu kerusakan periodontal.¹⁵

2.1.3.2 Faktor Lokal

Faktor plak retentif merupakan faktor penting dalam pembentukan dan progresi dari periodontitis kronis karena hal ini kan menjagaa mikroba berdekatan dengan jaringan periodontal, menyediakan lingkungan untuk maturasi biofilm. Kalkulus dipertimbangka sebagai faktor plak retentive yang paling penting karena kemampuannya untuk menjaga bakeri plak pada permukaannya yang kasar dan juga di

dalamnya. Oleh karena itu, pembersihan kalkulus adalah hal penting untuk menjaga kesehatan periodonsium. Selain itu, morfologi gigi dapat mempengaruhi rentesi plak.¹⁵

2.1.3.3 Faktor Sistemik

Periodontitis kronis merupakan sebuah penyakit kompleks yang tidak hanya terbatas pada infeksi pada daerah lokal, tetapi pada beberapa kasus, periodontitis juga berhubungan dengan kelainan sistemik lainnya seperti, sindrom Haim-Munk, sindrom Pappilon-Lefevre, sindrom Ehlers-Danlos, sindrom Kindler. Pasien yang menderita penyakit yang merusak sistem imun (HIV/AIDS) juga menunjukkan kerusakan periodontal. Periodontitis sekarang dikatakan sebagai komplikasi keenam dari diabetes mellitus. Pasien dengan diabetes mellitus dibuktikan memiliki resiko yang lebih besar untuk menderita periodontitis, dan infeksi periodontal akan memberi efek negatif pada kontrol glikemik dari pasien diabetes.

2.1.3.4 Faktor Imun

Periodontitis kronis merupakan penyakit yang disebabkan oleh bakteri pada biofilm. Onset, progress dan keparahan penyakit ini bergantung pada respon imun inang. Pasien dapat menunjukkan perubahan monosit peripheral yang berhubungan untuk menurunkan reaktivitas dari limfosit atau respon sel B. Tidak hanya sel B dan makrofag, sel ligamen periodontal, fibroblas gingiva dan sel epitel mensintesis mediator proinflamasi seperti interleukin-1 beta, interleukin-6,

interleukin-8, prostaglandin-E2 (PGE2), *tumor-necrosis factor alpha* (TNF- α), yang mempengaruhi respon imun innate dan adaptif pada daerah periodontal. Pada lesi periodontal, MMP berkontribusi pada degradasi jaringan lunak dan keras selama proses inflamasi aktif.

2.1.3.5 Faktor Genetik

Beberapa kelainan genetik diketahui menyebabkan kerusakan periodontal sebagai salah satu gejala utamanya. Contohnya, sindrom Papillon-Lefevre diketahui merupakan kelainan genetik yang menunjukkan tidak hanya *palmoplantar hyperkeratosis* tetapi juga periodontitis parah.

2.1.3.6 Faktor lingkungan dan Perilaku

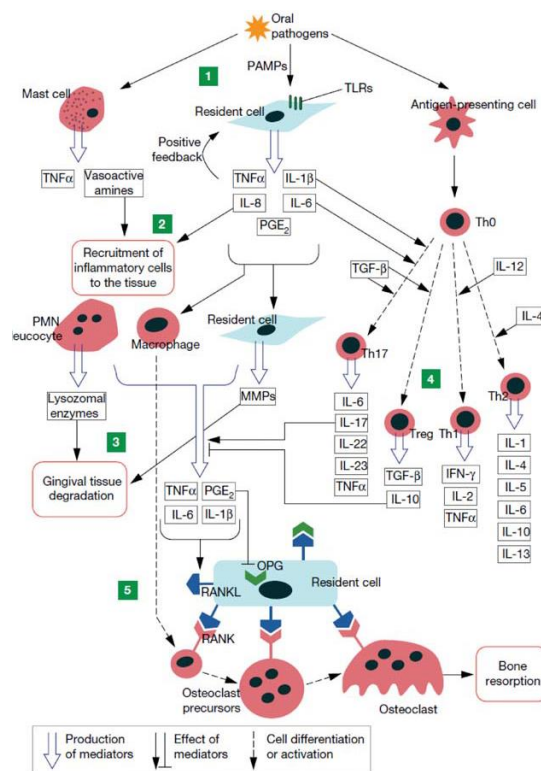
Selain faktor mikroba, iimun, genetic, pembentukan dan progres periodontitis kronis dipengaruhi oleh lingkungan dan perilaku seperti merokok dan stress psikologi. Merokok merupakan faktor resiko utama untuk pembentukan dan progres periodontitis kronis. Periodontitis dipengaruhi oleh merokok yaitu berdasarkan jumlah rokok yang digunakan. Konsumsi lebih dari 10 rokok per hari akan meningkatkan resiko progres penyakit dibandingkan dengan bukan perokok dan mantan perokok. Kejadian yang meningkatkan stress dan emosi negatif menunjukkan bahwa akan memodulasi beberapa sistem psikologi, termasuk endokrin dan sistem imun; yang akan menyebabkan perubahan pada kesehatan. Hubungan antara stress dan penyakit cukup kuat pada penyakit infeksi, kondisi inflamasi, dan

penyembuhan luka yang tidak baik. Beberapa kondisi periodontal telah dihubungkan dengan variabel psikososial, termasuk periodontitis kronis, *necrotizing ulcerative gingivitis*. Pada orang dewasa, dilaporkan bahwa kontribusi faktor psikologi untuk meningkatkan ekspresi gingivitis dapat berhubungan dengan peningkatan stress dalam akumulasi plak.

2.1.4 Patogenesis Periodontitis

Proses terjadinya periodontitis melibatkan mikroorganisme dalam plak dan faktor inang. Pada tahap awal, perkembangan periodontitis adalah inflamasi pada gingiva sebagai respon terhadap serangan bakteri. Perluasan plak subgingiva ke dalam sulkus gingiva dapat mengganggu perlekatan dari permukaan gigi. *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, dan *Treponema denticola* akan mengaktifkan respon imun terhadap patogen periodontal dan endotoksi tersebut dengan merekrut neutrophil, makrofag, dan limfosit ke sulkus gingiva untuk menjaga jaringan inang dan mengontrol perkembangan bakteri. Tahap destruksi jaringan merupakan tahap transisi dari gingivitis ke periodontitis. Destruksi jaringan periodontal terjadi ketika terdapat gangguan pada keseimbangan jumlah bakteri dengan respon inang. Lesi progresif utamanya terdiri dari sel plasma pada jaringan ikat periodontal. Limfosit yang paling banyak ditemukan adalah immunoglobulin sel B, meskipun sel T dapat mencapai 30% dari limfosit. Ketika sel T pada gingiva tetapi stabil, lesi sel plasma / sel B akan berlanjut dan menyebabkan poket periodontal. Kerusakan jaringan ikat akan menyebabkan kehilangan perlekatan pada gigi dan menghasilkan epitel junctional bermigrasi ke

arah apikal, dan menyebabkan poket periodontal. Polymorphonuclear neutrophils (PMNs) melanjutkan migrasi melalui poket ini dan menjadi poket periodontal dimana mereka membentuk barier antara jaringan dan plak biofilm. Terjadinya peningkatan permeabilitas dan ulserasi dari poket eiptel akan menyediakan jalan masuk produk mikroba, menyebabkan berlanjutnya produksi sitokin inflamasi seperti interleukin-1, *tumor necrosis factor-alpha*, dan prostaglandin E2 (PGE2), dan lamanya proses inflamasi akan menyebabkan kerusakan baik jaringan ikat dan tulang. Disekitar jaringan inflamasi adalah jaringan fibrous.



Gambar 2. Patogenesis periodontitis (sumber: Tawfig N. Proinflammatory Cytokines and Periodontal Disease. Journal of Dental Problems and Solutions. 2016; 3(1): p. 13)

Lesi lanjut memiliki proses selular yang mirip dengan lesi progresif. Perbedaan utama berada pada hilangnya perlekatan yang dapat dilihat secara klinis dan histologi. Mekansime kerusakan jaringan melalui respon imun dan bukan

konsekuensi langsung dan bakteri. Makrofag tidak menjadi ciri dominan pada lesi lanjut, dimana hanya terdapat 5% dair sel. Fibroblas ketika distimulasi oleh sitokin inflamasi IL-1, IL-6, TNF- α , dan PGE2, akan memproduksi *matrix metalloproteinase* (MMP) yang merupakan family proteinase yang tujuan utamanya adalah degradasi dari matrix ekstraseluler. Molekul kolagen dipecah menjadi lebih kecil, yang kemudian didenaturasi pada lingkungan ekstraseluler atau difagositasi oleh fibroblas yang berada disekitarnya. Hal ini akan menyebabkan dekstruksi tulang dan menstimulasi osteoklas dalam jumlah besar untuk meresorpsi puncak tulang alveolar. Kehilangan kolagen menyebabkan sel epitel bagian apikal berproliferasi sepanjang akar gigi dan bagia korona dari epitel terlepas dari akar gigi. neutrophil menginvasi bagian korona epitel dan memperbanyak jumlahnya. Jaringan akan kehilangan perlekatan dan terlepas dari permukaan gigi. Ketika lesi berlanjut, kehilangan tulang alveolar menjadi lebih terlihat.^{16,17}

2.2 Sitokin

Sitokin adalah hydrosoluble ekstraseluler polipeptida atau glikoprotein yang berasal dari sel T *helper*, sel *natural killer* (NK) dan makrofag yang berperan penting pada respon tubuh. Sitokin diproduksi oleh beberapa sel pada daerah luka, dan sel imun, melalui kinase protein yang teraktivitas mitogen. Tidak seperti hormon lainnya, sitokin tidak disimpan sebagai molekul aktif, yang bekerja terutama oleh mekanisme paracrine dan autocrine. Sitokin berfungsi sebagai sinyal interseluler yang mengatur hampir semua proses biologis penting seperti aktivasi, pertumbuhan, proliferasi, diferensiasi, proses inflamasi sel, imunitas,

serta pertahanan jaringan ataupun morfogenesis. Sitokin memiliki berat molekul rendah yaitu 8 – 40 KD, di samping itu, kadar sitokin juga sangat rendah.^{18,19,20}

2.2.1 Sifat Sitokin

Sitokin diproduksi oleh sel sebagai respons terhadap rangsangan. Sitokin yang dibentuk segera diepas dan tidak disimpan dalam sel. Sitokin yang sama dapat diproduksi oleh berbagai sel. Satu sitokin dapat bekerja terhadap beberapa jenis sel dan dapat menimbulkan efek melalui berbagai mekanisme. Berbagai sitokin dapat memiliki banyak fungsi yang sama. Sitokin dapat/sering mempengaruhi sintesis atau efek sitokin lain, efeknya akan tampak saat berikatan dengan reseptor yang spesifik pada permukaan sel target.

Pada dasarnya sitokin berfungsi sebagai autokrin, namun pada kenyataannya juga dapat berfungsi sebagai parakrin atau endokrin. Dalam melaksanakan tugasnya, sitokin dapat juga bekerja sebagai inhibitor atau antagonis sitokin lain, bahkan dapat pula menghambat kerja sitokin yang bersangkutan. Diketahui pula bahwa sitokin ikut berperan dalam imun innate dan imun adaptif.¹⁸

2.2.2 Sitokin Proinflamasi

Sitokin proinflamasi diproduksi oleh aktivasi makrofag dan terlibat dalam peningkatan reaksi inflamasi. Sitokin proinflamasi merupakan produk gen yang biasanya tidak diproduksi pada seseorang yang sehat. Baik dipicu oleh infeksi, trauma, iskemia, toksin, IL-1, IL-6 dan TNF menginisiasi mediator inflamasi dengan menargetkan endothelium. Sitokin proinflamasi meningkatkan kemampuan fagositosis bakteri, menginduksi maturasi sel dentitik.^{21,22}

2.2.2.1 Interleukin - 1 β

Interleukin - 1 β dilepaskan utamanya oleh monosit dan makrofag dan juga oleh sel lain seperti fibroblas dan sel endotel, selama cedera sel, infeksi, dan inflamasi. Belakangan ini ditemukan bahwa IL-1 β diekspresikan oleh *nociceptive DRG neurons*. Ekspresi IL-1 β meningkat akibat rusaknya saraf perifer dan setelah trauma pada mikroglia dan astrosite pada sistem saraf pusat. IL-1 β dapat memproduksi hiperalgesia setelah baik injeksi intraperitoneal, intracerebroventricular, atau intraplantar. IL-1 β ditemukan meningkatkan produksi substransi P dan prostaglandin E2 (PGE2).²²

2.2.2.2 Interleukin – 6

IL-6 telah lama diketahui sebagai sitokin proinflamasi yang diinduksi oleh LPS bersamaan dengan TNF- α dan IL-1. IL-6 biasanya digunakan sebagai penanda aktivasi sistemik dari sitokin proinflamasi. IL-6 mampu menstimulasi sejumlah proses biologis yaitu sel penghasil antibodi, aktivasi sel T, diferensiasi sel B, hematopoiesis, induksi angiogenesis, permeabilitas vascular, diferensiasi osteoklas. IL-6 tetap berada pada plasma lebih lama menjadikan molekul ini menjadi marker yang baik untuk inflamasi. IL-6 memiliki peran pada transisi inflamasi akut dan kronis. Meskipun IL-6 merupakan penginduksi respon protein pada fase akut, IL-6 juga memiliki sifat antiinflamasi. IL-6 menurunkan sintesis IL-1 dan TNF α . IL-6 melemahkan sintesis sitokin proinflamasi, selain itu memiliki sedikit efek pada sintesis sitokin antiinflamasi seperti IL-10 dan *transforming growth factor- β* (TGF- β). IL-6 menginduksi sintesis

glukokortikoid dan meningkatkan sintesis IL-1ra dan reseptor TNF pada manusia. Pada waktu yang bersamaan, IL-6 menghambat produksi sitokin inflamasi seperti GM-CSF, IFN- γ , MIP-2.^{21,23,24}

Produksi lokal IL-6 terjadi pada jaringan periodontal yang meradang, dan memiliki hubungan yang signifikan antara bertambah dalamnya poket periodontal dan kandugan IL-6 pada cairan sulkus gingiva (GCF). selain itu, pada penderita periodontitis kronis memiliki konsentrasi IL-6 yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang sehat. Beberapa sitokin proinflamasi diidentifikasi sebagai molekul utama yang berkontribusi pada kerusakan jaringan periodontal. Dapat dikatakan bahwa tingginya tingkat IL-6 pada seseorang dapat bertindak sebagai faktor osteoclastogenik dengan cara menginduksi diferensiasi osteoklas lokal dan dapat berakhir dengan terjadinya resorpsi tulang.^{25,26}

2.2.2.3 Tumor Necrosis Factor – α

TNF- α dikenal juga sebagai *cachectin*, yang merupakan sitokin inflamasi yang mempunyai peran yang telah diketahui dengan baik dalam rasa nyeri. TNF bertindak sebagai jalur signaling melalui dua permukaan sel reseptor. TNFR1 dan TNFR2 mereregulasi jalur apoptotic, aktivasi NF-kB pada inflamasi dan mengaktifkan *stress-activated protein kinases* (SAPKs). Reseptor TNF- α juga menunjukkan memiliki peran penting baik pada inflamasi dan hyperglasia neurpatik. IL-1 dan TNF dapat meningkatkan perlekatan molekul pada leukosit dan sel endotel, dan menstimulasi produksi

kemokin dan mediator inflamasi lainnya seperti prostaglandin, dan enzim lytik yaitu matrix metalloproteinase.^{22,26}

2.2.3 Sitokin Antiinflamasi

Sitokin antiinflamasi merupakan bebrapa molekul immunoregulator yang mengontrol respon sitokin proinflamasi. peran fisiologis dari sitokin dalam inflamasi dan peran patologis pada inflamasi sistemik semakin diperhatikan. Sitokin antiinflamasi utama yaitu reseptor antagonis Interleukin-1, IL-4, IL-10, IL-11 dan IL-13. Keseimbangan antara proinflamasi dan antiinflamasi sangatlah penting untuk menentukan perkembangan penyakit, dan telah diketahui bahwa sitokin sendiri tidak bertindak secara terpisah sebagai bagian dari jaringan mediator yang kompleks yang memiliki aktivitas fungsional yang berbeda.^{15,21,22}

2.2.4 Kemokin

Kemokin adalah sitokin yang terlibat dalam menginduksi kemotaksis dalam sel responsif. Kemokin memainkan peran penting dalam rekrutmen neutrofil dan rekrutmen sel imun adaptif dan innate lainnya ke tempat respons imun dan inflamasi. Kemokin mengatur perekrutan leukosit dalam kondisi fisiologis dan patologis, yang menghasilkan migrasi kemotaktik neutrofil melalui jaringan periodontal menuju lokasi ancaman bakteri di poket periodontal.^{21,27}

2.3 Mediator Inflamasi dan Resorpsi Tulang

Resorpsi tulang adalah suatu proses yang bergantung pada diferensiasi monosit menjadi osteoklas yang mampu meresorpsi tulang. Meskipun pembentukan tulang dan resorpsi tulang merupakan proses yang terjadi bersamaan pada tulang alveolar yang sehat, pada periodontitis, terjadi pergeseran keseimbangan menuju

resorpsi melalui mekanisme peningkatan aktivasi osteoklas. Sitokin yaitu IL-1 β , TNF- α , IL-6, makrofag, IL-17, PGE2 merupakan mediator proinflamasi penting yang dilaporkan menstimulasi aktivasi osteoklas. RANKL, famili sitokin TF, menginduksi diferensiasi osteoklas yang ada dalam *Macrophage colony-stimulating factor* (M-CSF), dan mengaktifasi TRAF6, c-Fos dan jalur signaling kalsium, yang sangat diperlukan untuk induksi dan aktivasi dari *nuclear factor of activated T cells* (NFAT), sebuah transkripsi penting untuk osteoklastogenesis.

Pada konteks periodontitis, peningkatan RANKL dan penurunan osteoprotegerin (OPG) dideteksi pada sampel GCF dari pasien periodontitis dan rasio RANKL/OPG dapat menjadi biomarker untuk mendeteksi kerusakan tulang. OPG bertindak sebagai reseptor umpan untuk RANKL dan penghambatan ekspresi OPG memungkinkan RANKL berinteraksi dengan reseptor RANK pada sel RANKL lain yang mengikat RANK pada sel turunan osteoklas untuk memicu diferensiasi menjadi osteoklas. Rasio RANKL dan OPG pada GCF lebih tinggi pada pasien dengan periodontitis dibanding dengan pasien yang sehat, yang menyatakan bahwa peningkatan RANKL dan/ atau penurunan OPG berkontribusi pada kerusakan tulang osteoklastik pada penyakit periodontal.

IL-1 dan TNF menstimulas resorpsi tulang dengan meningkatkan pembentukan osteoklas dan IL-2 juga memediasi efek osteoklastogenik dari TNF dengan cara meningkatkan ekspresi RANKL dan diferensiasi precursor osteoklas. Sitokin inflamasi yaitu IL-1 β menginduksi RANKL dan/ atau ekspresi OPG pada beberapa jenis sel, yaitu osteoblas, fibroblast gingiva, dan fibroblas ligament periodontal. IL-6 diproduksi dan disekresi oleh beberapa sel termasuk fibroblas

dan osteoblas, menginduksi pembentukan osteoklas dan menstimulasi resorpsi tulang.^{26,27}

2.4 Timun Laut

Timun laut atau teripang merupakan komoditas perikanan yang memiliki nilai ekonomis yang penting dan memiliki kandungan nutrisi yang tinggi, mudah didapatkan dan sejak lama dimanfaatkan sebagai bahan makanan dan obat tradisional. Timun laut adalah echinodermata bertubuh lunak terdiri dari beragam organisme yang fleksibel, memanjang, berbentuk seperti cacing dengan kulit kasar dan tubuh seperti agar, yang terlihat seperti ketimun. Timun laut hidup pada dasar laut pada laut dalam.^{12,28}

Timun laut digunakan sebagai makanan dan obat tradisional terutama pada Asia dan Timur Tengah. Timun laut kering dijual secara komersil di pasar Asia terutama di Tiongkok, Korea dan Indonesia. Selain itu, timun laut juga diekspor ke Amerika Serikat dan Australia bagian Utara. Timun laut dikenal sebagai obat yang efektif untuk hipertensi, asma, rematik, luka terbakar, impotensi dan konstipasi. Ekstrak komponen kimia dari timun laut memiliki aktivitas antikanker, anti-angiogenic, anticoagulant, antihipertensi, antiinflamasi, antimikroba, antioksidan, antithrombotic, antitumor, dan penyembuhan luka. Keuntungan dalam bidang kesehatan ini disebabkan oleh komponen bioaktif dari timun laut yaitu saponin, chondroitin sulfat, triterpen glikosida, glicosaminolican, sulfat polisakarida, sterol, fenol, peptide, cerberosida dan lektin.^{12,13}



Gambar 3. Timun laut setelah organ dalamnya dibuang. (sumber: Ibrahim NM, Alias A, NOraini NN, Kamarudin SS, LI AR, Hasan MKN. Sea Cucumber as Inhibitor Of Bacterial Adhesion in Dental Plaque: Would This Be A Possible Reality? *Interantional Journal for Studies on Children, Women, Eldery and Disabled*. 2018; 4: p. 147)

2.4.1 Klasifikasi Timun Laut

Timun laut termasuk pada divisi *Echinodermata*, yang berarti, memiliki kulit berduri, dibawah kelas *Holothuridea*. Nama holothruoid diberikan oleh fiolosofer Yunani, Aristotle. Timun laut kemudian dibagi menjadi 3 subklas yaitu *Dendrochritacea*, *Aspidochirota*, dan *Apodacea*. Terdapat 6 ordo dibawah subklas yaitu *Aspidochrirotida*, *Apodida*, *Dactolochirotida*, *Dendrochirota*, *Elasipodida*, dan *Molpadiida*. Spesies timun laut yang paling banyak dipanen berasal dari dua family dan tujuh marga dari *Aspidochirotid*s yaitu *Bohadschia*, *Holothruia* (*Holothuridae*), *Actinopyga*, *Isostichopus*, *Stichopus*, *Parastichopus*, dan *Theleota* (*Stichopodidae*) dan satu family dan genus dari *Dendrochritid*s: *Cucumaria* (*Cucumariidae*).¹³

2.4.2 Nilai Pangan dan Nutrisi Penting Timun Laut

Meskipun banyak spesies timun lau yang dapat dipanen tetapi hanya sekitar 20 spesies yang dilaporkan memiliki nilai pangan dan ekonomi yang tinggi. Timun

laut biasanya diproses menjadi produk kering yang dikenal sebagai *beche-demer*, yang dinilai sebagai makan laut yang penting terutama pada negara – negara di Asia. Dari sudut pandang nutrisi, timun laut memiliki nilai nutrisi yang tinggi seperti vitamin A, vitamin B1, vitamin B2, Vitamin B3, mineral yaitu kalsium, magnesium, zat besi dan zinc.¹³

Komposisi dari timun laut dapat berbeda tergantung pada spesies, variasi musim dan konsumsi timun laut. Sebuah literature menunjukkan bahwa kandungan protein sekitar 2.5% – 13.8%, lemak sekitar 0.1% - 0.9%, karbohidrat 0.2 – 2.0% pada timun laut segar. Pada timun laut kering, kandungan proteinnya berada pada 40.7% - 63.63%.¹³

Timun laut memiliki kandungan asam amino yaitu glisin sebagai komponen utama (5.57 – 12.5 g/100g berat basah) pada semua spesies. Asam glutamate (4.6 – 7.31 g/100g berat basah), asam aspartic (3.48 – 5.06 g/100g berat basah), alanine (2.95 – 5.7 g/100 g berat basah) dan arginine (2.71 – 4.95 g/100 g berat basah). Ciri penting lainnya dari komposisi asam amino timun laut yaitu rasio lisin / arginine yang rendah beserta asam amin esensial yang tinggi karena adanya jumlah threonine, tyrosine, dan fenilalanine.¹³

2.4.3 Kandungan Bioaktif dan Teraupetik Timun Laut

Sejumlah protein baik pada timun laut terhubung dengan efek menguntungkannya pada kadar serum trigliserida. Protein timun laut terutama yang terdapat pada tubuhnya kaya akan glisin, asam glutamate dan arginine. Glisin dapat menstimulasi produksi dan pelepasan IL-2 dan sel B dan berkontribusi meningkatkan fagositosis. Glisin dan asam glutamate merupakan komponen esensial bagi sel untuk mensintesis glutathione yang dapat menstimulasi aktivasi

dan proliferasi sel NK. Aginin dapat meningkatkan imunitas sel dengan meningkatkan aktivasi dan proliferasi sel T. Oleh karena komponen asam amino ini, timun laut memiliki fungsi regulasi imun yang baik. Proposi utama dari protein tubuh timun laut adalah kolagen. Kolagen diketahui sebagai komponen penting pada jaringan ikat. Kolagen ini dapat diubah menjadi gelatin melalui perebusan, dan bertindak sebagai substansi bioaktif.

Sejumlah fenol dan pengikat radikal bebas telah ditemukan pada timun laut. Penelitian menunjukkan bahwa ekstrak *aqueous* dari timun laut mengandung sejumlah fenol yang tinggi dibanding komponen organik lainnya. Fraksi kaya akan asetonitil menunjukkan kandungan fenol yang tinggi dari semua jaringan yang diuji.

Ada beberapa jenis bioaktif dan substansi antigen lain pada timun laut seperti, triterpene glikosida, enzim, amylase, asam lemak, sitotoksin dengan potensi kemampuannya untuk meningkatkan imunitas, melawan tumor, melindungi jaringan saraf, meringankan nyeri dan juga berkontribusi pada immunepotensial, antikanker, antikoagulan.

Asam lemak dari fraksi lemak timun laut merupakan komponen kunci dan bertanggung jawab atas perbaikan jaringan dan penyembuhan luka. Asam lemak yaitu miristik, palmitik, stearik, linoleic, arachidic, eicosapentaenoic (EPA), dan asam docosahexaenoic (DHA) diekstrak dari timun laut menggunakan methanol, etanol, *phosphate buffer saline*, dan aquades, sangat bervariasi berdasarkan sistem ekstraksi. Sistem PBS menunjukkan kadar EPA yang lebih tinggi dibandingkan aquades. Jumlah DHA lebih besar didapatkan pada *water extracts* dibandingkan ekstrak lainnya dan tidak didapatkan pada ekstrak menggunakan etanol. Spesies

timun laut yang berasal dari region tropis dan iklim sedang menunjukkan kadar *saturated fatty acid* (SFA), dan *monounsaturated fatty acid* (MUFA) yang lebih tinggi kandungan tetapi *polyunsaturated fatty acid* (PUFA) yang lebih rendah. Variasi ini berbeda antar spesies timun laut dan juga region yang berbeda dan dapat dipahami dan dihubungkan dengan beberapa faktor yaitu diet, kondisi iklim dan cara penanganan setelah panen, terutama temperature pengeringan.

Diantara PUFA timun laut, asam arasidonic (AA) merupakan komponen utama pada tiap spesies dengan jumlah yang cukup tinggi pada spesies tropis. Asam arasidonic ini diketahui memiliki potensi dalam pertumbuhan dan pembekuan darah pada penyembuhan luka. Adanya EPA dan DHA pada beberapa spesies terutama pada timun laut pada daerah tropis menjadi kandungan penting karena kedua asam lemak ini berhubungan dengan penurunan insidensi penyakit jantung coroner dan kanker.

Substansi fungsional lain seperti mucopolisakarida dan chondroitin telah diidentifikasi pada timun laut. Sulfat chondroitin dari timun laut bertindak sebagai nutraeutical untuk meringankan nyeri sendi dan kelainan seperti *arthritis*. Komponen lain yaitu saponin, yang biasa dikenal sebagai holothurins dari timun laut menunjukkan efek biologis seperti hemolitik, citotastik, antineoplastic, antikanker dan antitumor.

Timun laut kaya akan glikosida, terutama triterpene glikosida yang telah terbukti memiliki sifat antifungi dan antitumor. Timun laut juga dikenal memiliki lektin, cerberosida, glikosaminoglikan sterol dan omega-6 sterol, omega-6 dan omega-3.¹³

2.4.4 Fungsi Timun laut pada Bidang Kesehatan

Timun laut telah digunakan sebagai obat tradisional di beberapa negara di Asia. Di Asia dan Amerika tablet kering yang dibuat dari tubuh timun laut dikonsumsi sebagai nutraceutical. Berikut adalah keuntungan medis dari timun laut:

1. Anti-angiogenik

Timun laut hadir sebagai sumber yang potensial untuk anti-angiogenik dan anti-tumor. Pada penelitian *in vivo* fungsi anti-angiogenik dan anti-tumor ditemukan sebuah komponen baru yaitu philinopside E (PE) pada timun laut. Peneliti menemukan bahwa Philinopside A mengeluarkan efek anti-angiogenik pada *human microvascular endothelial cell* (HMECs) yang menunjukkan bahwa zat ini dapat menjadi bahan antikanker yang menjanjikan.^{13,29}

2. Antikanker

Aktivitas antikanker dari triterpene glikosida, intersedensida A, B dan C yang diisolasi dari timun laut telah diteliti. Triterpene flikosida secara struktur dijelaskan menggunakan analisis kimia dan NMR dan pendekatan ESIMS spectroscopic. Komponen triterpene mengeluarkan sitotoksik terhadap sel tumor manusia dan dapat bertindak sebagai bahan antikanker. Intercedensida A juga menunjukkan fungsi antineoplastik melawan tikus sarkoma dan tikus dengan kanker paru. Dua triterpene glikosida yang disebut holothurin A (HA) dan 24-dehydroechinoside A (DHEA), telah ditemukan pada spesies timun laut. Kedua glikosida ini mengeluarkan pengaruh pada metastasis. Analisis immunositokimia menunjukkan bahwa HA dan DHEA secara signifikan menekan ekspresi matriks

metallo-proteinase-9 dan juga meningkatkan ekspresi *tissue inhibitor of metalloproteinase-1* (TIMP-1). TIMP-1 merupakan regulator penting untuk aktivasi MMP-9.^{13,29}

3. Antikoagulan

Sifat antikoagulan timun laut berhubungan dengan adanya fucosilated chondroitin sulfat pada dinding tubuh timun laut. Kompoun ini memiliki inti seperti chondroitin sulfat yang terdiri dari *sulfated α -L-fucose* yang melekat pada posisi karbon-3 dari *β -D-glucuronic acid*. Peneliti mengamati fucosilated chondroitin sulfat dari timun laut mirip dengan polisakarsulfat yang memiliki sifat antikoagulan. Sifat antikoagulan dari fucosilated chondroitin sulfat bergantung pada cabang sulfat fukosa tetapi perubahan kecil dari struktur sulfat dapat menyebabkan hilangnya efek antikoagulan.^{13,29}

4. Anti-lelah dan fungsi imun.

Polipeptida timun laut menunjukkan hasil yang signifikan anti-lelah dan fungsi imun pada tikus: mereka tidak menunjukkan efek pada berat badan tikus, secara signifikan memperpanjang waktu berenang dan *rolling stick*, mendegradasikan nitrogen urea darah dan meningkatkan kandungan glikogen hepar pada tikus.^{213,29}

5. Antihipertensi

Efek antihipertensi dari gelatin timun laut yang dihidrolisis menggunakan bromelain dan alkalase, kemudian difraksi kembali menjadi tiga kelompok bergantung pada berat molekul (GH-I, <10 kDA; GH-II, <5 kDA; GH-III, <1kDA). Diantara produk ini, GH-III menunjukkan peningkatan

pembahambatan angiotensin perubah enzim. Ketika GH-III digunakan sebagai air minum pada tikus hipertensi selama satu bulan, ditemukan penurunan yang signifikan dari tekanan darah sistolik dan diastole, yang menunjukkan bahwa efek antihipertensi melalui penggunaan oral.^{13,29}

6. Antiinflamasi

Penelitian mendukung bahwa timun laut memiliki sifat antiinflamasi. Pada penelitian yang dilakukan pada tikus, ditemukan bahwa sifat antiinflamasi lebih rendah dibandingkan komponen sintesis yaitu aspirin. Ekstrak timun laut yang diproduksi menggunakan methanol dan dichloromethane menunjukkan bahwa ekstrak timun laut efektif menurunkan cyclo-oksigenase pada tikus yang mengalami inflamasi tetapi tidak memodifikasi enzim cyclo-oxygenase. Pada penelitian lain ditemukan bahwa, efek antiinflamasi timun laut menghambat hampir 50% dari edema. Ekstrak tubuh timun laut menekan inflamasi akut dan kronis. Sifat antiinflamasi timun laut maksimal pada 100 dan 200 mg/kg. pelepasan serotonin histamine dan prostagalandin dapat berhubungan dengan penurunan inflamasi.

7. Antimikroba

Ekstrak timun laut telah terbukti memiliki sifat antimikroba. Sifat antimikroba dan antifungi dari beberapa spesies telah diuji terhadap bakteri *Escherichia coli*, *Aeromonas hydrophila*, *Enterococcus sp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella thyphi*, dan *Vibrio harveyi* dan menunjukkan bahwa bakteri ini sensitive terhadap ekstrak timun laut. Potensi antimikroba dari timun laut

disebabkan oleh adanya steroidal sapogenin. Ekstrak yang diambil menggunakan PBS menunjukkan sifat antimikroba yang signifikan dan menghambat pertumbuhan bakteri gram negatif dan bakteri gram positif. Ekstrak yang diambil dari tubuh bagian luar *Holothuria atra* menunjukkan sifat antimikroba yang lebih lemah dibanding tubuh bagian dalam.^{13,29}

8. Antioksidan

Timun laut segar dan rehidrasi dengan dan tanpa organ telah diteliti dan menunjukkan sifat pengikat radikal. Sampel rehidrasi terutama dengan organ dalam memiliki aktivitas antioksidan yang lebih tinggi dibandingkan dengan sampel segar. Berdasarkan penelitian ini, didapatkan hubungan yang kurang antara kapasitas pengikat radikal dengan total jumlah fenol, yang menyatakan bahwa selain komposisi fenol, terdapat komponen lain yang bertindak sebagai antioksidan timun laut.^{13,29}

9. Antitumor

Timun laut mengandung beberapa bahan antitumor. Komponen aktif antitumor ini memiliki peran penting pada tahap berbeda dari pembentukan tumor, progress dan metastasis. Triterpene glikosida, yang dibagi menjadi holothurinosida A, B, C dan D dan juga desholothurin A dipertimbangkan sebagai bahan antitumor.^{13,29}

10. Antiviral

Terdapat beberapa bukti bahwa timun laut memiliki sifat antiviral. Aktivitas antiviral dari Liouvillosida A dan B, yang merupakan triterpene glikosida, yang diisolasi dari laut antartika, menunjukkan bahwa kedua glikosida ini terbukti menunjukkan aktivitas antiviral yang baik terhadap

virus herpes simpleks tipe 1 (HSV-1). Fukosilated chondroitin sulfat yang berasal dari timun laut yang dikenal sebagai jenis dari polisakharid sulfat, dapat menghambat infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV), oleh sebab itu, dapat disarankan timun laut menjadi invertebrata bernilai sebagai terapi alami melawan HIV dan AIDS.^{13,29}

11. Penyembuhan Luka

Timun laut dan produk dari timun laut sekarang sudah dijual bebas di apotek karena sifat terapeutiknya, terutama pada penyembuhan luka. Telah dibuktikan bahwa asam lemak dari timun laut yaitu *arachidonic acid* (AA), *eicosapentenoic acid* (EPA), dan *docosahexaenoic acid* (DHA) memiliki peran penting dalam perbaikan jaringan dan penyembuhan luka. Kadar EPA pada timun laut dapat dihubungkan dengan kemampuan timun laut untuk menginisiasi perbaikan jaringan. EPA dikenal sebagai kompon aktif dalam minyak ikan dan memberikan fungsinya dengan cara menghambat prostaglandin. Selain itu, EPA juga memiliki peran potensial dalam pembekuan darah.¹³

2.4.5 Fungsi Timun Laut dalam Bidang Kedokteran Gigi

Timun laut telah terbukti untuk mempercepat penyembuhan luka. Pada penelitian yang melihat efektivitas ekstrak timun laut terhadap ulser traumatik pada tikus, terbukti ekstrak timun laut dengan konsentrasi 40% telah terbukti mempercepat penyembuhan luka. Ekstrak timun laut mengandung chondroitin sulfat, dermatan sulfa, keratin sulfat, heparin sulfat dan heparin. Heparin sulfat memiliki efek yang baik pada penyembuhan luka. Heparin sulfat, berada pada organ dan jaringan, merupakan bagian dari matriks ekstraseluler yaitu kolagen,

fibronectin dan laminin. Heparin sulfat terlibat pada beberapa proses fisiologis seperti proliferasi, migrasi, diferensiasi, dan interaksi sel. Ikatan sitokin dan heparin sulfat dapat memodulasi bioaktivitas sitokin itu sendiri dan dapat mengikat beberapa jenis sitokin seperti, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, interferon- γ , dan faktor pertumbuhan fibroblast.³⁰

Ekstrak polisakarida timun laut memiliki sifat antibakteri yang efektif terhadap *S. mutans*. Timun laut memiliki jumlah polisakarida yang tinggi yang dikenal sebagai kondroitin sulfat yang memiliki glikan sulfat yang tinggi. Glikan sulfat ini dapat dibagi menjadi tiga fraksi yaitu fukosa, fukoidan, dan asam glukuronik. Sifat antibakteri dari timun laut berasal dari fraksi fukoidan yang terdiri dari beberapa linear polisakarida. Selain itu, ekstrak polisakarida timun laut dapat menghambat perlekatan *S. mutans* pada permukaan gigi.³¹