

**EFEKTIVITAS EKSTRAK TERIPANG EMAS (*Stichopus hermanii*)
TERHADAP PENINGKATAN JUMLAH FIBROBLAST PADA LUKA
GINGIVA TIKUS (*Rattus norvegicus*)**

SKRIPSI

*Diajukan untuk Melengkapi Salah Satu Syarat untuk Mencapai
Gelar Sarjana Kedokteran Gigi*



**ANDI NABILA ABDI PATU
J011201056**

**DEPARTEMEN ORAL BIOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**EFEKTIVITAS EKSTRAK TERIPANG EMAS (*Stichopus hermannii*)
TERHADAP PENINGKATAN JUMLAH FIBROBLAST PADA LUKA
GINGIVA TIKUS (*Rattus norvegicus*)**

SKRIPSI

*Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin Sebagai Salah Satu Syarat Untuk
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran Gigi*

**OLEH : ANDI NABILA ABDI PATU
J011201056**

**DEPARTEMEN ORAL BIOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

LEMBAR PENGESAHAN

Judul : Efektivitas Ekstrak Teripang Emas (*Stichopus hermanii*) Terhadap Peningkatan Jumlah Fibroblas Pada Luka Gingiva Tikus (*Rattus norvegicus*)
Oleh : Andi Nabila Abdi Patu / J011201056

Telah Diperiksa dan Disahkan
Pada Tanggal 26 Oktober 2023

Oleh :
Pembimbing

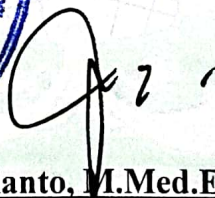


Prof. Dr. Asmawati Amin, drg., M.Kes., PBO
NIP. 196810281998022002

Mengetahui,



Dekan Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Hasanuddin



drg. Irfan Sugianto, M.Med.Ed., Ph.D
NIP. 198102152008011009

SURAT PERNYATAAN

Dengan ini menyatakan mahasiswa yang tercantum di bawah ini:

Nama : Andi Nabila Abdi Patu


NIM : J011201056


Judul : Efektivitas Ekstrak Teripang Emas (*Stichopus hermannii*) Terhadap Peningkatan Jumlah Fibroblas Pada Luka Gingiva Tikus (*Rattus norvegicus*)

Menyatakan bahwa skripsi dengan judul yang diajukan adalah judul baru dan tidak terdapat di Perpustakaan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin.

Makassar, 26 Oktober 2023

Koordinator Perpustakaan FKG Unhas


Amiruddin, S.Sos
NIP. 19661121 199201 1 003



PERNYATAAN


Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Andi Nabila Abdi Patu

NIM : J0112011056

Menyatakan bahwa skripsi dengan judul "**Efektivitas Ekstrak Teripang Emas (*Stichopus hermanii*) Terhadap Peningkatan Jumlah Fibroblas Pada Luka Gingiva Tikus (*Rattus norvegicus*)**" benar merupakan karya saya. Judul skripsi ini belum pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi. Jika di dalam skripsi ini terdapat informasi yang berasal dari sumber lain, saya nyatakan telah disebutkan sumbernya di dalam daftar pustaka.

Makassar, 26 Oktober 2023


SERI LULU PUN PUNPUN
2023

Andi Nabila
J011201056



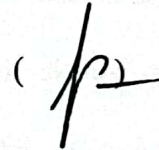
HALAMAN PERSETUJUAN SKRIPSI PEMBIMBING

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Pembimbing:

Tanda Tangan

1. Prof. Dr. Asmawati Amin, drg., M.Kes., PBO



Judul Skripsi:

Efektivitas Ekstrak Teripang Emas (*Stichopus hermannii*) Terhadap Peningkatan Jumlah Fibroblas Pada Luka Gingiva Tikus (*Rattus norvegicus*).

Menyatakan bahwa skripsi dengan judul seperti tersebut di atas telah diperiksa, dikoreksi dan disetujui oleh pembimbing untuk di cetak dan/atau diterbitkan.

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah Subhanahu *Wa Ta'la* atas berkat rahmat, karunia dan hidayah-Nya, penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “**EFEKTIVITAS EKSTRAK TERIPANG EMAS (*Stichopus hermanii*) TERHADAP PENINGKATAN JUMLAH FIBROBLAS PADA LUKA GINGIVA TIKUS (*Rattus norvegicus*)**”.

Adapun tujuan penulisan skripsi ini untuk memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran Gigi di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin. Ucapan terima kasih yang terdalam penulis haturkan kepada kedua orang tua, **Ayahanda Andi Muhammad Abdi Patu** dan **Ibunda Sabriaty Madjid** akan segala doa, dukungan semangat dan materi yang tak ternilai yang selalu di berikan kepada penulis. Keberhasilan ini tak akan terwujud tanpa adanya, dorongan, bimbingan, dan bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis ingin menyampaikan terima kasih kepada :

1. **drg. Irfan Sugianto, M.Med.Ed.,Ph.D** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kepercayaan kepada penulis untuk menimba ilmu di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin
2. **Prof. Dr. drg. Asmawati, M.Kes.** , selaku pembimbing skripsi yang memberikan bimbingan, masukan, arahan serta dorongan yang bermanfaat hingga skripsi ini selesai.

3. **Prof . Dr. Irene Edith Rieuwpassa, drg., M.Si, dan Dr. Nurlindah Hamrun, drg., M.Kes,** selaku penguji skripsi yang telah memberikan masukan dan saran yang membangun hingga skripsi ini selesai
4. **Prof. Dr. drg. Harlina, M.Kes.,** selaku penasehat akademik yang memberikan nasihat, motivasi dan tips terkait kehidupan perkuliahan.
5. Kepada seluruh staf Dosen bagian Oral Biologi yang telah meberikan saran-saran dan kritik dalam pembuatan skripsi ini, staf dosen pengajar dan staf akademik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin yang telah membantu.
6. Kepada saudara(I) ku, **Andi Muhammad Rabsandi Abdi Patu dan Andi Syafira Abdi Patu** yang telah memberikan motivasi, masukan serta bantuan material sehingga penelitian fapat berjalan dengan lancar hingga skripsi selesai
7. Kepada teman seperjuangan, **Nurul Nisa Ramadhani dan Zahra Ilham Rivai** yang selalu kebersamai dalam setiap penelitian yang dilakukan baik suka maupun duka.
8. Kepada teman dekatku, **Yadul, agatha, febby, sisil** yang memberikan bantuan, dukungan mental kepada penulis hingga skripsi ini selesai.
9. Kepada keluarga besar ARTIKULASI yang selama ini sama-sama menuntut ilmu di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin.
10. Serta semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu yang telah membantu penulis selama pembuatan skripsi ini.

Semoga bantuan yang telah diberikan kepada penulis dalam segala bentuk dapat diberikan balasan yang lebih baik oleh Allah SWT. Adapun penulis menyadari bahwa skripsi yang telah disusun masih jauh dari kata sempurna sehingga sangat diharapkan masukan dan kritik yang membangun. Selain itu, penulis mengharapkan informasi yang terdapat pada skripsi dapat bermanfaat bagi pembacanya.

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
SURAT PERNYATAAN	iv
PERNYATAAN	v
HALAMAN PERSETUJUAN SKRIPSI PEMBIMBING	vi
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xii
ABSTRAK	xii
BAB I PENDAHULUAN	16
1.1 Latar Belakang	16
1.2 Rumusan Masalah	18
1.3 Tujuan Penelitian	18
1.4 Manfaat Penelitian	18
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	19
2.1 Luka	19
2.2 Penyembuhan Luka	19
2.2.1. Fase hemostasis	20
2.2.2. Fase inflamasi	20
2.2.3. Fase proliferasi	20
2.2.4. Fase remodeling	21
2.3 Fibroblas	22
2.3.1. Struktur Fibroblas	22
2.3.2. Output Fibroblas	22
2.3.3. Peranan Fibroblas	22
2.4 Teripang	24
2.4.1 Profil Teripang	24
2.4.2 Taksonomi Teripang	24
2.5 Teripang Emas	24
2.5.1 Taksonomi Teripang Emas	25
2.5.2 Morfologi Teripang Emas	25
2.5.3 Kandungan Teripang Emas	26
2.6 Hewan Uji	26
BAB III KERANGKA TEORI DAN KONSEP	28
3.1 Kerangka Teori	28
3.2 Kerangka Konsep	29
BAB IV METODE PENELITIAN	30
4.1 Jenis Penelitian	30
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian	30
4.3 Sampel Penelitian	30
4.4 Variabel penelitian	31
4.5 Definisi operasional variabel	31
4.6 Alat dan Bahan Penelitian	31
4.7 Prosedur Penelitian	32
4.8 Analisis yang digunakan	35
4.9 Alur Penelitian	35

BAB V HASIL PENELITIAN	36
5.1 Data Penelitian	36
5.2 Analisis Penelitian	36
BAB VI PEMBAHASAN	43
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	49
7.1. Kesimpulan	49
7.2. Saran	49
Daftar Pustaka	50
LAMPIRAN	54

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Mekanisme Penyembuhan Luka	19
Gambar 2.2 <i>Stichopus hermanii</i>	25
Gambar 5.1 Gambar histologi Kelompok Hari Ke-3	36
Gambar 5.2 Gambar histologi Kelompok Kontrol Negatif Hari Ke-7	37
Gambar 5.3 Perbandingan jumlah sel fibroblas pada kelompok uji pada hari ke-3 dan ke-7	39
Gambar 5.4. Analisis peningkatan sel fibroblas pada kelompok uji	41

DAFTAR TABEL

Tabel 5.1 Hasil Perhitungan Jumlah Fibroblas Kelompok CMC Na.....	38
Tabel 5.2 Hasil Perhitungan Jumlah Fibroblas Kelompok Aspirin	39
Tabel 5.3 Hasil Perhitungan Jumlah Fibroblas Kelompok Ekstrak teripang emas	39
Tabel 5.4 Analisis peningkatan jumlah fibroblas hari ke-3	40
Tabel 5.4 Analisis peningkatan jumlah fibroblas hari ke-7	40
Tabel 5.5 Presentasi kenaikan jumlah fibroblas (LSD)	40

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Undangan Seminar Proposal.....	54
Lampiran 2 Surat Izin Penelitian.....	55
Lampiran 3 Etik.....	56
Lampiran 4 Dokumentasi Penelitian.....	57
Lampiran 5 Undangan Seminar Hasil	60
Lampiran 6 Daftar Hadir Seminar Hasil	61
Lampiran 7 Lembar Berita Acara	62
Lampiran 8 Kartu Kontrol.....	63
Lampiran 9 Data Penelitian.....	65
Lampiran 10 Hasil Penelitian.....	66

**EFEKTIVITAS EKSTRAK TERIPANG EMAS (*Stichopus hermanii*)
TERHADAP PENINGKATAN JUMLAH FIBROBLAS PADA LUKA
GINGIVA TIKUS (*Rattus norvegicus*)**

Andi Nabila Abdi Patu
Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Hasanuddin

ABSTRAK

Latar Belakang:

Luka didefinisikan sebagai suatu bentuk kerusakan yang ditandai dengan adanya disintegrasi atau gangguan kontinuitas lapisan epitel kulit atau mukosa akibat faktor fisik atau faktor kimia. Luka akan memicu proses penyembuhan. Seringkali dalam proses penyembuhannya terdapat faktor lain yang mengganggu prosesnya, misalnya mikroorganisme bakteri atau jamur yang dapat menyebabkan infeksi pada luka. Pada Penyembuhan luka, fibroblast merupakan sel yang berperan penting pada fase inflamasi, proliferasi hingga remodelling pada jaringan luka. Teripang emas merupakan salah satu biota laut indonesia yang memiliki banyak manfaat terkhususnya penyembuhan luka. Kandungan bioaktif teripang emas utamanya glikosaminoglikan mampu mempercepat proses angiogenesis, ploriferasi fibroblast, diferensiasi endotel, diferensiasi epitel.

Tujuan Penelitian:

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektifitas ekstrak teripang emas (*Stichopus hermanii*) terhadap peningkatan fibroblas pada luka gingiva tikus (*Rattus norvegicus*)

Metode:

Metode post test control design dengan menggunakan 12 ekor tikus wistar jantan yang dibagi menjadi 3 kelompok yaitu kelompok pemberian CMC Na sebagai kontrol negatif, aspirin sebagai kontrol positif dan ekstrak teripang emas sebagai kelompok perlakuan. Aplikasi dilakukan setelah dibuatnya luka insisi dengan *scalpel blade* no.11 di bagian gingiva gigi anterior rahang bawah \pm 3 mm. Pengaplikasiannya setiap 2 kali setiap 24 jam. Pada hari ke-3 dan hari ke-7, tikus dieutenisasi untuk dibuat preparat histologi lalu diamati dengan mikroskop *Olympus C-21* dengan kamera *Optilab Advances* pembesaran 200x untuk melihat peningkatan fibroblas.

Hasil :

Berdasarkan data hasil uji fibroblas, terdapat peningkatan jumlah fibroblas pada kelompok perlakuan dengan perbedaan yang signifikan dengan kelompok kontrolnya. Hal ini didukung dengan hasil uji one way anova yang menunjukkan nilai $p < 0,05$ yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok terkait jumlah peningkatan fibroblast pada hari ke-3 dan hari ke-7

Kesimpulan:

Ekstrak teripang emas terbukti memiliki efektifitas terhadap peningkatan fibroblas pada luka insisi gingiva tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*)

Kata Kunci : Ekstrak teripang emas, luka, fibroblast

EFFECTIVENESS OF GOLDEN CUCUMBER EXTRACT(*Stichopus hermanii*) ON INCREASING THE NUMBER OF FIBROBLASTS IN GINGIVA WOUNDS OF RAT (*Rattus norvegicus*)

Andi Nabila Abdi Patu
Faculty Medical Tooth
University Hasanuddin

ABSTRACT

Background Behind:

A wound is defined as a form of damage characterized by disintegration or disruption of the continuity of the epithelial layer of the skin or mucosa due to physical or chemical factors. Wounds will trigger the healing process. Often in the healing process, there are other factors that interfere with the process, for example bacterial or fungal microorganisms which can cause infection in the wound. In wound healing, fibroblasts are cells that play an important role in the inflammation, proliferation and remodeling phases of wound tissue. Golden sea cucumbers are one of Indonesia's marine biota which have many benefits, especially wound healing. The bioactive content of golden sea cucumbers, especially glycosaminoglycans, can accelerate the process of angiogenesis, fibroblast proliferation, endothelial differentiation, and epithelial differentiation.

Research Objectives :

This research aims to determine the effectiveness of golden sea cucumber (*Stichopus hermanii*) extract on increasing fibroblasts in gingival wounds of rat (*Rattus norvegicus*)

Method:

Method post test control design using 12 male Wistar rats divided into 3 groups, namely the group given CMC Na as a negative control, aspirin as a positive control and golden sea cucumber extract as treatment group. The application is carried out after an incision is made with scalpel blade 11 in the gingiva of the mandibular anterior teeth \pm 3 mm. Sample were applied every 2 times in a day. On days 3 and 7, rats were euthenized to make histology preparations and then observed with an *Olympus* C-21 microscope with an *Optilab Advances camera*. 200x magnification to see increased fibroblasts.

Results :

Based on data from the fibroblast test results, there was an increase in the number of fibroblasts in the treatment group with a significant difference from the control group. This is supported by the results of the one way anova test which shows a p value < 0.05 , which means there is a significant difference between groups regarding the number of increased fibroblasts on day 3 and day 7

Conclusion:

Golden sea cucumber extract has been proven to be effective in increasing fibroblasts in gingival incision wounds of male Wistar rats (*Rattus norvegicus*).

Key Word : Golden sea cucumber extract, wounds, fibroblasts

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Luka didefinisikan sebagai suatu bentuk kerusakan yang ditandai dengan adanya disintegrasi atau gangguan kontinuitas lapisan epitel kulit atau mukosa akibat faktor fisik atau faktor kimia.^{1,2} Penyembuhan luka merupakan fungsi perlindungan tubuh yang berfokus pada pemulihan cepat sedangkan proses regenerasi di lingkungan yang tidak bersahabat membutuhkan waktu lebih lama. Secara khusus, rongga mulut merupakan lingkungan yang mengandung jutaan mikroorganisme.³ Luka dalam rongga mulut sering terjadi baik dikarenakan trauma atau pembedahan. Prinsip penyembuhan luka dalam rongga mulut umumnya menyerupai prinsip penyembuhan pada bagian tubuh lainnya.⁴ Jenis luka akibat tindakan pembedahan seperti pencabutan gigi dan pembuatan implant akan menyebabkan diperlukannya proses penyembuhan luka.⁵ Salah satu jenis kerusakan lainnya pada rongga mulut yaitu ulserasi yang merupakan diskontinuitas mukosa mulut yang disebabkan oleh kerusakan epitel dan lamina propria.^{6,7} Prevalensi ulserasi pada rongga mulut diestimasi sebanyak 25% daripada penduduk dunia dengan tipe ulser aftosa yang paling sering terjadi.⁷

Keberadaan luka pada rongga mulut akan memicu respon tubuh yaitu proses penyembuhan untuk mendorong terjadinya penutupan luka dan merestorasi kembali struktur dan fungsi jaringan periodontal yang mengalami luka. Respon penyembuhan secara terpusat melibatkan sel-sel fibroblas. Proses remodeling jaringan dimediasi oleh beragam fibroblas multi-fungsi yang berlokasi di dalam jaringan ikat gingiva. Sel ini mensintesis matriks molekul dan mengaturnya menjadi serat aktif yang fungsional dan mendorong kembali terbentuknya jaringan yang lebih baik. Oleh dari itu, sel fibroblas memiliki peranan yang penting dalam pembentukan kembali jaringan yang mengalami masalah.⁸

Luka memiliki kemampuan untuk dapat sembuh sendiri, tetapi seringkali dalam proses penyembuhannya terdapat kehadiran dari faktor lain yang

mengganggu prosesnya sehingga dapat menyebabkan komplikasi dan memperlambat proses penyembuhan luka. Faktor lain yang dimaksud dapat berupa mikroorganisme bakteri atau jamur yang dapat menyebabkan infeksi luka. Efek yang disebabkan oleh adanya faktor pengganggu yang mengakibatkan proses penyembuhan luka terganggu dapat berupa rasa sakit, pembentukan jaringan parut serta mengakibatkan defisit fungsional, seperti disfagia (kesulitan dalam menelan), disartria (gangguan bicara akibat kelemahan fungsi otot), dan kualitas hidup yang buruk.⁹

Kerusakan jaringan pada rongga mulut perlu mendapatkan perhatian berhubung dengan komplikasi dan gangguan dalam proses penyembuhan dapat terjadi dengan mudah. Salah satu hal yang dapat dilakukan ialah mengeksplorasi suatu bahan yang dapat mendorong proses penyembuhan luka dalam rongga mulut. Meskipun, telah ada beberapa terapi yang dapat dilakukan untuk hal itu, tetapi kurangnya keberhasilan terapi untuk luka mukosa mulut telah mendorong peneliti untuk mengeksplorasi pengobatan alternatif dari suatu bahan yang dapat mendorong proses pembentukan kembali jaringan yang rusak dengan membuktikan efektifitas bahan dalam meningkatkan jumlah fibroblas yang berperan dalam proses pembentukan kembali jaringan.¹⁰

Indonesia dikenal sebagai salah satu negara maritim terbesar di dunia dan memiliki banyak potensi pada biota lautnya. Salah satunya ialah teripang yang juga dikenal sebagai holothurians. Spesies ini adalah invertebrata laut yang hidup di air laut dangkal, di dataran terumbu karang dan lereng.¹¹ Indonesia sendiri memiliki kurang lebih 60 jenis teripang yang terdapat di berbagai daerah.¹² Salah satu jenisnya ialah teripang emas yang termasuk dalam genus *Stichopus* dan diakui sebagai salah satu spesies yang memberi banyak manfaat di kehidupan manusia karena memiliki banyak kandungan bioaktif.¹³

Kandungan Glycosaminoglycans (GAGs) pada teripang emas yaitu asam hialuronat, kondroitin sulfat, dermatan sulfate, heparin, heparan sulfat, dan dermatan sulfat mampu membantu dalam proses penyembuhan luka. Tidak hanya itu, kandungan yang terdapat pada teripang emas dapat meningkatkan Fibroblast growth factor yang berperan dalam peningkatan aktivitas fibroblas.^{14,15} Dengan

kata lain, teripang emas memiliki potensi dalam peningkatan jumlah fibroblas yang dapat berperan dalam remodeling atau penyembuhan luka. Masyarakat Indonesia yang mengetahui potensi ini dan penelitian yang dilakukan terkait potensi teripang emas terhadap peningkatan fibroblas tergolong sedikit sedangkan teripang emas tergolong biota laut yang memiliki banyak potensi yang dapat dieksplor dan dimanfaatkan serta dikembangkan menjadi suatu bahan yang memiliki banyak manfaat untuk kesehatan. Teripang emas tergolong cukup melimpah di Indonesia utamanya ditemukan di Sumatera, Perairan Nusa Tenggara dan juga pulau Sulawesi, salah satunya ialah kepulauan Selayar. Untuk itu, penulis tertarik untuk menulis terkait teripang emas yang banyak ditemukan di Sulawesi untuk mengetahui efektifitas teripang emas (*Stichopus hermannii*) terhadap peningkatan fibroblas pada luka gingiva tikus.¹¹

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang penelitian yang telah diuraikan, maka dapat dirumuskan permasalahan yaitu:

1. Apakah ekstrak teripang emas (*Stichopus hermannii*) efektif dalam peningkatan jumlah fibroblas pada luka gingiva tikus (*Rattus norvegicus*).

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah:

1. Untuk mengetahui efektifitas peningkatan fibroblas setelah aplikasi ekstrak teripang emas (*Stichopus hermannii*) pada luka gingiva tikus (*Rattus norvegicus*)

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah:

1. Untuk memberikan informasi ilmiah tentang efektifitas teripang emas (*Stichopus hermannii*) terhadap peningkatan jumlah fibroblas pada luka gingiva tikus.
2. Untuk memanfaatkan potensi bahan biota alam yang bisa memberikan efek penyembuhan pada luka gingiva tikus (*Rattus norvegicus*)

BAB II

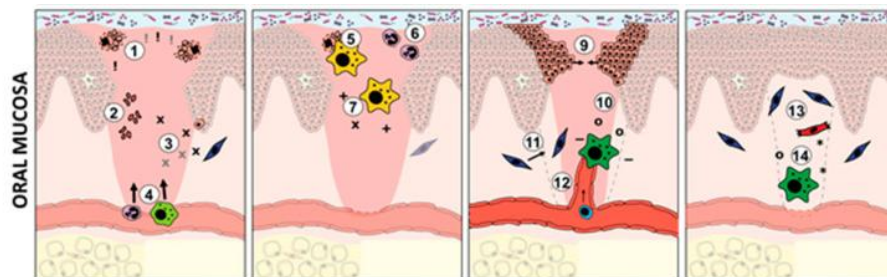
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Luka

Luka merupakan suatu bentuk dari kerusakan jaringan yang ditandai dengan adanya kehilangan jaringan atau diskontinuitas dari jaringan akibat faktor fisik dan faktor kimia.¹ Faktor fisik merujuk akan proses insisi untuk pembedahan lesi kongenital atau patologis, aktivitas yang menekan jaringan atau yang bersifat menyebabkan trauma, perubahan suhu yang ekstrim, obstruksi aliran arteri dan vena. Faktor kimia merujuk akan adanya senyawa kimia, pH patologis atau tonisitas yang mengganggu integritas protein dan dapat menyebabkan iskemia dengan menghasilkan penyempitan pembuluh darah atau trombosis.²

2.2 Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka adalah suatu mekanisme yang diatur secara ketat dan sistemik oleh tubuh dengan tujuan untuk memulihkan atau memperbaiki jaringan yang mengalami kerusakan. Proses penyembuhan luka mengikuti empat fase yang tumpang tindih antara sebagian lainnya: hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Setiap tahap secara khusus melibatkan jenis sel yang unik, spesifik dan (pemberian sinyal) molekul. Disregulasi pada setiap fase, misalnya infeksi luka, dapat menyebabkan penyembuhan luka yang tertunda, pembentukan jaringan parut hipertrofik, dan lain-lain.^{16,17}



Gambar 1. Ilustrasi Tahapan Penyembuhan Luka

Tahapan penyembuhan luka : ^{17,18}

2.2.1. Fase hemostasis

Fase hemostasis merupakan proses yang terjadi beberapa menit setelah luka. Pada tahap ini luka sangat berpotensi diinvasi oleh mikroorganisme oportunistik dan patogen lain yang kemudian dapat berkolonisasi dan melepaskan pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) ke dasar luka. Trombosit dan sel yang lain (yang akan mati) akan melepaskan kemokin dan *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) yang menarik sel imun dan mendorong terjadinya respon imun. Dalam hitungan detik pun, sistem kekebalan diaktifkan. Pembuluh darah akan vasokonstriksi/menyempit untuk mencegah perdarahan terus menerus terjadi, kekurangan darah. Trombosit akan menempel membentuk sumbatan trombosit yang diperkuat oleh polimerisasi fibrin untuk membuat bekuan fibrin dan menutup luka. Gumpalan fibro-fibronektin memberikan dukungan sebagai matriks ECM sementara dan memungkinkan sel-sel epitel dan fibroblas untuk bermigrasi ke lokasi luka. Fibronektin dapat menghasilkan kerangka kerja yang memungkinkan adhesi dan migrasi sel.

2.2.2. Fase inflamasi

Fase inflamasi terjadi beberapa menit hingga beberapa jam setelah luka dan memuncak pada 24-48 jam pasca cedera serta dapat berlangsung hingga seminggu. neutrofil adalah jenis sel imun pertama yang memasuki dasar luka. Neutrofil melepaskan kemokin dan sitokin proinflamasi yang menarik sel imun lainnya. Monosit pun bermigrasi ke luka dan berdiferensiasi menjadi makrofag dengan bantuan neutrofil yang juga menarik dan mengaktifkan sel imun limfosit. Makrofag berkontribusi pada sekresi sitokin proinflamasi dan melepaskan faktor pertumbuhan untuk merangsang regenerasi jaringan. Setelah dasar luka bersih dari mikroba, neutrofil keluar dari dasar luka melalui ekstrusi, apoptosis, dan fagositosis.

2.2.3. Fase proliferasi

Fase proliferasi berlangsung selama berhari-hari setelah luka dan dapat berlangsung selama 3 minggu. Pada tahap ini, keratinosit, sel endotel, dan fibroblas mengisi jaringan granulasi melalui migrasi, proliferasi, dan diferensiasi

sebagai respons terhadap kemokin yang disekresikan dan faktor pertumbuhan yang ada. Fibroblas bermigrasi ke matriks sementara dan merupakan bagian integral untuk remodeling ECM. Sel fibroblas ini meletakkan protein matriks, termasuk kolagen dan fibronektin, untuk memberikan integritas struktural dari jaringan penyembuhan. Fibroblas yang bermigrasi berdiferensiasi menjadi miofibroblas, memulai proses kontraksi luka untuk mendukung penyembuhan tepi luka dan mengarah ke fase remodeling luka. miofibroblas adalah penghasil utama matriks ekstraseluler dalam proses fibrosis. Pada tahap ini juga terjadi peningkatan jaringan vaskular dengan angiogenesis dan terjadi peningkatan migrasi makrofag. Setelah luka ditutup, sel-sel residen mengeluarkan sitokin anti-inflamasi untuk meredam respon imun.

2.2.4. Fase remodeling

Fase remodeling dapat berlangsung 3 minggu setelah luka dan dapat berlangsung selama 2 tahun setelah luka. Pada tahap akhir penyembuhan lesi ini, upaya untuk memulihkan struktur jaringan normal terjadi, dan jaringan granulasi secara bertahap direnovasi, membentuk jaringan parut yang kurang seluler dan vaskular dan menunjukkan peningkatan konsentrasi serat kolagen yang progresif. Tahap ini ditandai dengan pematangan elemen dengan perubahan mendalam pada matriks ekstraseluler dan resolusi peradangan awal. Selama proses maturasi dan remodeling, sebagian besar pembuluh darah, fibroblas, dan sel inflamasi menghilang dari area luka karena proses emigrasi, apoptosis, atau mekanisme kematian sel lain yang tidak diketahui. Fakta ini mengarah pada pembentukan bekas luka dengan jumlah sel yang berkurang.

Pada tahap ini, (myo)fibroblas dan makrofag yang masih berada di dasar luka merombak matriks ekstraseluler melalui sekresi protein matriks, matriks metaloproteinase (MMPs), dan tissue inhibitor metalloprotease (TIMPs). Jaringan di sekitar defek mulai mengalami reepitelisasi dan maturasi oleh fibrilar dan jaringan kolagen padat. Selanjutnya, miofibroblas yang teraktivasi berhenti menyediakan matriks, dan jaringan granulasi mulai merombak lokasi luka karena secara bertahap kembali ke homeostasis.

2.3 Fibroblas

Fibroblas merupakan jenis sel yang banyak ditemukan di jaringan ikat yang memiliki peran dalam mensintesis kolagen. Fibroblas adalah garis keturunan sel yang sangat heterogen dan dinamis. Sel-sel fibroblas tergolong cukup berbeda tergantung jaringan tempatnya berada¹⁹ Secara mikroskopis, fibroblas dari semua jaringan tampak serupa. Namun, mereka cukup bervariasi dalam struktur dan fungsinya.²⁰

2.3.1. Struktur Fibroblas

Struktur fibroblas pada jaringan pada status aktif umumnya ialah besar, berbentuk ovoid dengan sitoplasma basofilik yang melimpah dan warna nukleusnya pucat, kompleks golginya berkembang dengan baik, retikulum endoplasma kasar yang melimpah, terdapat granula sekretori dan banyak mitokondria. Sedangkan struktur fibroblas pada status inaktif umumnya memiliki ukuran kecil, berbentuk gelendong dengan sitoplasma asidofilik dan nukleus kecil memanjang yang berwarna gelap.²⁰

2.3.2. Output Fibroblas

Output dari fibroblas ialah :²¹

1. ECM homeostasis, dengan adanya pembentukan matriks ekstraseluler dan remodeling matriks ekstraseluler
2. Secretome, yang dapat berupa sitokin, faktor pertumbuhan dan adipokin
3. Kekuatan mekanik, yang berupa adanya kontrakasi luka, polarisasi ECM dan lain lain
4. Sel metabolisme, yaitu lipid laktat piruvat

2.3.3. Peranan Fibroblas

Fibroblas merupakan regulator homeostasis jaringan dan mengkoordinasi respon luka dengan menginisiasi dan memperkuat imun dan proses angiogenesis, serta dengan menjaga integrasi jaringan dan regenerasi jaringan.²² Fibroblas memainkan peran penting dari fase inflamasi, proliferasi, hingga remodeling dari jaringan yang terluka, dengan mensekresi faktor pertumbuhan, sitokin, kolagen dan komponen matriks ekstraseluler (ECM) lainnya.²³ Sel ini mengeluarkan prekursor yang diperlukan untuk produksi semua senyawa matriks ekstraseluler,

termasuk bahan dasar dan untaianya.²⁴ Maka dari itu, fibroblas Peranan fibroblas dapat membuat dan mempertahankan susunan jaringan ikat kaya matriks ekstraseluler (ECM) secara anatomis untuk mendukung berbagai fungsi organ penting.^{25,19} Pada saat yang sama, migrasi dan proliferasi fibroblas berperan penting dalam proses penyembuhan, dengan memulai fase perbaikan proliferasi.²³

Fibroblas adalah jenis sel utama yang bertanggung jawab untuk mengganti matriks kaya fibrin sementara dengan jaringan granulasi yang lebih besar. Fibroblas yang ada merespons pensinyalan dari trombosit, sel endotel, dan makrofag, termasuk faktor pertumbuhan pembentuk transformasi (TGF- β) dan PDGF. Sinyal ini mengarahkan fibroblas untuk menjadi pro-fibrotik, meletakkan protein ECM, atau berdiferensiasi menjadi miofibroblas yang mendorong kontraksi luka dan berpartisipasi dalam penyembuhan dengan mengurangi ukuran luka dan mensekresi protein ECM.²⁶

Sekret protein utama fibroblas ialah kolagen yang merupakan komponen penting dari matriks ekstraseluler jaringan mulut seperti dentin, sementum, tulang, mukosa mulut dan kelenjar ludah.²³ Pada rongga mulut, Sel fibroblas diperlukan untuk regenerasi stabil koneksi fibril antara gingiva, akar gigi, dan ligamen periodontal.²⁷ Jaringan periodontal gingiva memiliki elemen seluler utama yaitu fibroblas yang memainkan peran utama dalam pengembangan, pemeliharaan dan perbaikan jaringan ikat gingiva.

Fibroblas mukosa bukal menunjukkan peningkatan sekresi faktor pertumbuhan Keratinosit (KGF) dan faktor pertumbuhan Hepatosit (HGF). KGF merangsang re-epitelisasi secara parakrin. Mediator inflamasi IL-19, IL-20, IL-1, IL-6, *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- α) merangsang ekspresi KGF dalam fibroblas. KGF pada gilirannya meningkatkan proliferasi keratinosit. HGF merangsang fibroblas untuk memproduksi MMP-1 dan juga menghambat ekspresi TGF- β . Oleh karenanya, HGF mampu mencegah fibrosis. Dengan demikian, peranan fibroblas dalam peningkatan ekspresi KGF dan HGF menjadi hal yang membuktikan pentingnya peranan fibroblas dalam penyembuhan mukosa mulut yang lebih cepat dan tanpa jaringan parut.²⁸

2.4 Teripang

Teripang merupakan kelompok invertebrata laut yang tergolong dalam kelas Holothuridae dan filum Echinoderm. Pada golongan kelas ini sebagian besar ditemukan di perairan tropis dan dangkal. Hewan ini bergerak lambat, hidup di dasar substrat pasir dan di ekosistem terumbu karang. Teripang memiliki hubungan dekat dengan bintang laut dan bulu babi.²⁹

2.4.1 Profil Teripang

Kelompok hewan yang tergolong dalam kelas Holothuroidea dicirikan dengan jaringan tubuh yang lunak, simetri bilateral, bentuk tubuhnya menyerupai tabung dan cacing serta memiliki warna yang bervariasi. Ukuran teripang dapat mencapai satuan meter dalam panjang dan 5kg dalam berat. Teripang memiliki mulut di salah satu ujungnya, dan anus di ujung lainnya. Dinding tubuh integumen teripang berotot dan memiliki spikula yang tertanam, tetapi invertebrata ini unik karena tidak memiliki tulang. Spikulanya memiliki berbagai bentuk yang sesuai dengan masing-masing spesies teripang.³⁰

2.4.2 Taksonomi Teripang

Holothuroidea, teripang adalah salah satu dari lima kelas yang ditentukan di bawah filum Echinodermata, invertebrata laut yang paling dikenal. Ada tiga subkelas di bawah Holothuroidea; Apodacea, Aspidochirotacea dan Dendrochirotacea dan enam ordo di bawah kelas Holothuroidea; i) Aspidochirotida, ii) Apodida, iii) Dactylochirotida, iv) Dendrochirotida, v) Elasipodida dan vi) Molpadiida. Selain itu, Holothuriidae dan Stichopodidae merupakan dua famili teripang yang terkenal dari ordo Aspidochirotida yang umumnya banyak dieksplorasi. Kemudian, di bawah famili Stichopodidae, terdapat dua genus yaitu Stichopus dan Thelenota. Sedangkan di bawah famili Holothuriidae, genusnya adalah Holothuria, Actinopyga, Pearsonothuria, dan Bohadschia.³⁰

2.5 Teripang Emas

Teripang emas (*Stichopus hermannii*) adalah spesies teripang yang tergolong invertebrata laut dari filum Echinodermata. Teripang emas tersebar hampir di seluruh perairan pesisir Indonesia, termasuk perairan pesisir Kalimantan (barat,

timur dan selatan), Pulau Seribu, Madura, Bali, Lombok, Aceh, Bengkulu, Bangka, Belitung, Sulawesi, Maluku, Papua, NTT , NTB, Laut Jawa, Rembang dan Riau dan daerah sekitarnya.³¹

2.5.1 Taksonomi Teripang Emas

Taksonomi dari teripang emas ialah :³²

Kingdom : Animalia
Filum : Echinodermata
Kelas : Holothuroidea
Ordo : Synallactida
Famili : Stichopodidae
Genus : *Stichopus*
Spesies : *Stichopus hermanii*

2.5.2 Morfologi Teripang Emas



Gambar 2. *Stichopus hermanii*

Spesies *Stichopus hermanii* memiliki tubuh berwarna kuning, panjangnya sekitar 31 cm, berat badannya sekitar 1,3 kg, tebal tubuhnya sekitar 5 cm, dan hidup di daerah bebatuan dan karang dengan kedalaman laut sekitar 10-15 meter. bentuk pada bagian perutnya rata dan bagian punggungnya cembung.^{33,34}

Morfologi lain dari teripang emas ialah tubuh memanjang, silindris dan lunak dengan bentuk penampang tubuh secara trapesium dengan ukuran yang relatif besar. Terdapat papila menyerupai kutil kehitaman yang tersebar secara teratur pada bagian dorsumnya yang berbuku-buku dan papilanya nampak berwarna coklat kekuningan. Integumennya tergolong tebal dan licin. Terdapat garis di bagian ventral / perut yang berwarna jingga serta yang memisahkan bagian kaki

tabung dengan bagian tubuh kiri dan kanan.^{33,34} Kaki tabungnya dominan berwarna hitam yang tersebar di bagian ventral. Posisi mulut dan tentakel berada di ujung anterior dan posisi anusnya berada di bagian ujung posterior. Tentakelnya berjumlah 20 buah dengan bentuk menyerupai perisai yang lokasinya di regio mulut.²

2.5.3 Kandungan Teripang Emas

Teripang emas memiliki kadar air 9,84%, kadar abu 13,77%, dan kadar abu tidak larut asam 0,20%.²⁸ *Stichopus hermannii* juga mengandung bahan aktif seperti protein 86% (80% kolagen), glukosaminoglikan seperti asam hialuronat, kondroitin sulfat, faktor pertumbuhan sel, asam eicosapentaenoic (EPA) dan asam docosahexaenoic (DHA) yang penting untuk proses penyembuhan luka.³⁵

Glikosaminoglikan (GAG) adalah rantai polisakarida yang panjang dan tidak bercabang yang terutama terdiri dari unit disakarida berulang. Kelas utama GAG ialah Asam Hialuronic (HA), Chondroitin Sulfate (CS), Dermatan Sulfate (DS), Keratan Sulfate (KS), dan Heparan Sulfate (HS). Peningkatan jumlah GAG total pada luka mendorong proses perbaikan jaringan. Diketahui bahwa GAG berperan aktif selama penyembuhan luka dengan mengatur adhesi seluler, migrasi, dan proliferasi. Fungsi yang disebutkan berhubungan dengan kemampuan GAG dan PG untuk mengikat dan memodulasi repertoar protein yang luas, yaitu, faktor pertumbuhan, sitokin, morfogen, dan enzim.³⁶

2.6 Hewan Uji

Hewan uji merupakan setiap hewan yang digunakan dalam suatu penelitian untuk meningkatkan pengetahuan dan berkontribusi dalam menemukan solusi dari suatu permasalahan biologis dan biomedik. Untuk dapat digunakan sebagai hewan coba, suatu spesies hewan harus memenuhi kriteria spesifik yang diperlukan dalam suatu penelitian yang dilakukan.³⁷

Model hewan telah dikembangkan untuk mempelajari proses seluler dan biokimia yang kompleks dari proses perbaikan luka dan untuk mengevaluasi efektifitas dan keamanan dari agen terapeutik potensial yang ada.³⁸ Berdasarkan penelitian yang dilakukan Toma, didapatkan model luka dan model hewan yang

dapat digunakan terkait dengan penelitian penyembuhan luka berdasarkan penelitian yang pernah dilakukan : ¹⁸

1. Luka palatal mulut, dengan menggunakan :
 - a. Tikus sprague dawley dengan waktu pengambilan sampel untuk preparat histologi pada hari ke-2, 4, dan 7 dengan detail defek 3 mm biopsi
 - b. Tikus wistar dengan waktu pengambilan sampel untuk preparat histologi pada hari ke-7, 14, dan 7 dengan detail defek 5 mm biopsi. Selain itu, dapat pula dilakukan pengambilan sampel pada hari ke-3,5 dan 7 dengan detail defek 4 mm biopsi
 - c. Mencit dengan waktu pengambilan sampel pada hari ke-3, 5,7 dan 10 dengan detail defek 1,5 mm biopsi.
2. Luka bukal mulut, dengan menggunakan :
 - a. Tikus sprague dawley dengan waktu pengambilan sampel untuk preparat histologi pada hari ke-12 dan 28 dengan detail defek 75 mm² pengguntingan jaringan atau insisi jaringan
 - b. Tikus wistar dengan waktu pengambilan sampel untuk preparat histologi pada hari ke-3, dan 5 dengan detail defek 5 mm biopsi.
 - c. Mencit dengan waktu pengambilan sampel untuk preparat histologi pada hari ke-1, 3 dan 5 dengan detail defek 1,5 mm biopsi.