

**EFEKTIVITAS GEL KOLAGEN SISIK BARRAMUNDI (*Lates calcarifer*)  
TERHADAP JUMLAH MAKROFAG PADA *Rattus novergicus* SEBAGAI  
MARKER *REMODELING* PASCA INDUKSI PERIODONTITIS**

**SKRIPSI**

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



**OLEH**

**CUT RAHMA SAFIRI**

**J011201031**

**DEPARTEMEN PERIODONSIA  
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**2023**

**EFEKTIVITAS GEL KOLAGEN SISIK BARRAMUNDI (*Lates calcarifer*)  
TERHADAP JUMLAH MAKROFAG PADA *Rattus novergicus* SEBAGAI  
MARKER *REMODELING* PASCA INDUKSI PERIODONTITIS**

*(Effectiveness of Barramundi (*Lates Calcarifer*) Scales Collagen Gel on  
magrophages Count in Rattus Novergicus as a Marker of Remodeling  
After Induction of Periodontitis)*

**SKRIPSI**

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

**CUT RAHMA SAFITRI**

**J011201031**

**DEPARTEMEN PERIODONSIA  
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

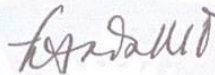
**2023**

## HALAMAN PENGESAHAN

Judul : Efektivitas Gel Kolagen Sisik Barramundi (*Lates calcarifer*)  
Terhadap Jumlah Makrofag Pada *Rattus novergicus* Sebagai  
Marker *Remodeling* Pasca Induksi Periodontitis  
Oleh : Cut Rahma Safitri/ J011201031

Telah Diperiksa dan Disahkan  
Pada Tanggal 05 Desember 2023

Oleh:

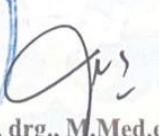


Prof. Dr. Hasanuddin Thahir, drg., M.S., Sp.Perio (K)

NIP. 19581110 198609 1 002

Mengetahui,

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi  
Universitas Hasanuddin



Irfan Sugianto, drg., M.Med.ed., Ph.D

NIP. 19810215 200801 1 009

## SURAT PERNYATAAN

Dengan ini menyatakan mahasiswa yang tercantum di bawah ini :

Nama : Cut Rahma Safitri

NIM : J011201031

Judul : Efektivitas Gel Kolagen Sisik Barramundi (*Lates calcarifer*) Terhadap Jumlah Makrofag Pada *Rattus novergicus* Sebagai Marker Remodeling Pasca Induksi Periodontitis

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

Makassar, 05 Desember 2023

Koordinator Perpustakaan FKG Unhas



Amrudin, S.Sos  
NIP. 19661121 199201 1 003

## PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Cut Rahma Safitri

NIM : J011201031

Menyatakan bahwa skripsi dengan judul “Efektivitas Gel Kolagen Sisik Barramundi (*Lates calcarifer*) Terhadap Jumlah Makrofag Pada *Rattus novergicus* Sebagai Marker *Remodeling* Pasca Induksi Periodontitis” 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, 05 Desember 2023



Cut Rahma Safitri  
J011201031

## HALAMAN PERSETUJUAN PEMBIMBING

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama Pembimbing :

1. Prof. Dr. Hasanuddin Thahir, drg., M.S., Sp.Perio (K)

Tanda Tangan

()

Judul Skripsi:

Efektivitas Gel Kolagen Sisik Barramundi (*Lates calcarifer*) Terhadap Jumlah Makrofag Pada *Rattus novergicus* Sebagai Marker *Remodeling* Pasca Induksi Periodontitis

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

## **MOTTO**

Believe in yourself.

## KATA PENGANTAR

*Bismillahirrahmanirrahim*

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT karena berkat dan rahmat-Nya-lah penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan judul **“Efektivitas Gel Kolagen Sisik Barramundi (*Lates calcarifer*) Terhadap Jumlah Makrofag Pada *Rattus novergicus* Sebagai Marker *Remodeling* Pasca Induksi Periodontitis”**. Shalawat serta salam penulis haturkan kepada junjungan Nabi Besar Muhammad SAW yang telah membawa kita dari zaman kegelapan menuju zaman yang terang benderang.

Penulisan skripsi ini bertujuan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin. Lebih dari itu, penulis sangat mengharapkan dapat memberikan manfaat bagi para mahasiswa, masyarakat, dan peneliti untuk menambah informasi rasional dalam bidang ilmu kedokteran gigi.

Dalam penulisan skripsi ini, penulis mengalami beberapa kendala yang dihadapi. Namun, berkat bimbingan dan dukungan dari berbagai pihak penulisan skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik. Oleh karena itu, melalui kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Kedua orang tua penulis, **Muh. Amiruddin** dan **Kasmawati** serta kakak dan adik **Eky dan Ara** yang telah memberikan dukungan baik berupa moral dan materil serta do'a yang tiada hentinya kepada penulis selama ini. Semoga Allah melimpahkan rahmat-Nya serta memberikan kesehatan.



2. **drg. Irfan Sugianto, M.Med.Ed., Ph.D**, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin yang telah memberikan motivasi kepada seluruh mahasiswa untuk menyelesaikan skripsi tepat waktu.
3. **Prof. Dr. Hasanuddin Thahir, drg., M.S., Sp.Perio (K)**, selaku dosen pembimbing dalam penulisan skripsi ini yang banyak meluangkan waktu dan tenaga untuk memberikan arahan, bimbingan, dan dukungan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
4. **drg. Adelia Chandra Carolina**, terima kasih karena telah membantu penulis dalam penyusunan skripsi dan penelitian penulis. Mulai dari penyusunan proposal sampai pencarian tempat pengolahan kolagen, klinik hewan yang akan dijadikan sebagai tempat pemeliharaan hewan coba, tempat pembelian hewan coba, *sacrifed* hewan coba, laboratorium pembuatan preparat dan hitung sel, serta penyusunan bab hasil dan pembahasan. Terima kasih banyak dok atas semua bantuan, arahan, dan bimbingannya dok
5. **drh. Andi Fitra Ardiansyah, drh. Frissil, drh. Fiah, Kak Rahmat, dan kakak-kakak di klinik hewan La Costae**, terima kasih karena telah membantu dalam adaptasi, perlakuan, dan *sacrifed* hewan coba
6. **Prof. Dr. Sri Oktawati, drg., Sp.Perio (K) dan Dr. drg. Asdar Gani, M.kes** selaku dosen penguji yang telah memberikan masukan-masukan bermanfaat untuk kesempurnaan dalam penyusunan skripsi ini.

7. **Seluruh Dosen, Staf Akademik, Staf Tata Usaha, dan Staf Perpustakaan FKG UNHAS** serta **Staf Departemen Periodonsia** yang telah banyak membantu penulis.
8. **Endah Noor Latifah dan A. Arigoh Asjad**, selaku teman seperjuangan penelitian penulis yang telah memberikan dukungan dan bantuan dari awal penulisan skripsi, penelitian, dan hingga penulisan skripsi selesai.
9. **Iklasul Amal Ahmad**, Terima kasih telah meluangkan waktu dan tenaga untuk memberikan semangat, dukungan, dan doa
10. Teman-teman angkatan **ARTIKULASI 2020** selaku teman seperjuangan penulis yang telah kebersamai dan memberikan motivasi serta do'a mulai dari awal hingga akhir perkuliahan kepada penulis.
11. Seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu penulis selama penyusunan skripsi ini.

Akhir kata, penulis sangat mengharapkan dalam tulisan ini mampu menjadi sumber informasi rasional yang bermanfaat dalam bidang ilmu kedokteran gigi untuk ke depannya. Penulis menyadari dalam penulisan ini sangat jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, penulis mengharapkan saran dan kritik untuk membantu menyempurnakan skripsi ini.

Makassar, 05 Desember 2023

Penulis

## **ABSTRACT**

### ***EFFECTIVENESS OF BARRAMUNDI (*Lates Calcarifer*) SCALES COLLAGEN GEL ON MAGROPHAGES COUNT IN *Rattus novergicus* AS A MARKER OF REMODELING AFTERINDUCTION OF PERIODONTITIS***

*Cut Rahma Safitri*<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Dental Student of Hasanuddin University, Indonesia*

*cutrahma2003@gmail.com*<sup>1</sup>

**Introduction:** Periodontal disease is a disorder of the oral cavity which is characterized by infection of the supporting structures of the teeth including the periodontal ligament, cementum and alveolar bone. The cause of periodontal disease is caused by the accumulation of plaque which is dominated by gram-negative plaque bacteria, where plaque is a soft deposit in the form of a thin layer. biofilm swhich consists of a collection of pathogenic microorganisms. Regeneration of periodontal tissue lost due to periodontitis is one of the goals of periodontal treatment. Regeneration procedures include: soft tissue graft, bone graft, biomodification of tooth roots, guided tissue regeneration (GTR) and growth factors. Bone graft as a material that has specific characteristics suchas being non- toxic, does not cause root resorption (ankylosis) bone graft with xenograft therapy, it can come from water or in this case fish, which is another alternative to collagen that can be used because it does not conflict with any beliefs. The use of fish as an alternative to collagen is because the collagen produced by fish or its scales has quite good potential as a periodontal tissue regeneration material.

**Methods:** The type of research used is laboratory experimental research, with the post test only control group design method then analyzing data on macrophages using the Anova Test and Tukey Test. Results: Based on the results of the study, it was found that the number of macrophages in the group without treatment was higher than the test group. Meanwhile, the number of macrophages in the group treated with metronidazole gel has an insignificant difference ( $p=0.000$ ) so that the results of therapy with *Lates calcarifer* collagen in periodontitis can resemble the results of metronidazole gel therapy.

**Conclusion:** Collagen gel from barramundi scales (*Lates calcarifer*) is effective in reducing the number of macrophages in periodontal tissue regeneration.

**Introduction:** Periodontitis is one of the problems in the teeth and mouth that is often experienced by the community. The prevalence of periodontitis in Indonesia is 74.1%. Treatment that can be done in periodontitis is in the form of periodontal tissue regeneration with bone graft material and therapy used in the form of xenograft. The xenograft material that can be used is derived from fish scales. Fishscales are known to contain collagen which has good potential to be used as a material for periodontal

**Keywords:** Periodontitis, collagen gel, *Lates calcarifer*, periodontal tissue regeneration

## ABSTRAK

### EFEKTIVITAS GEL KOLAGEN SISIK BARRAMUNDI (*Lates calcarifer*) TERHADAP JUMLAH MAKROFAG PADA *Rattus novergicus* SEBAGAI MARKER *REMODELING* PASCA INDUKSI PERIODONTITIS

Cut Rahma Safiti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin, Indonesia

[cutrahma2003@gmail.com](mailto:cutrahma2003@gmail.com)<sup>1</sup>

**Pendahuluan :** Penyakit periodontal adalah salah satu gangguan pada rongga mulut yang ditandai dengan adanya infeksi pada struktur pendukung gigi termasuk ligament periodontal, sementum dan tulang alveolar. Penyebab penyakit periodontal disebabkan oleh akumulasi plak yang didominasi terutama bakteri plak gram negative, di mana plak merupakan deposit lunak berupa lapisan tipis *biofilm* yang terdiri dari kumpulan mikroorganisme patogen. Regenerasi jaringan periodontal yang hilang akibat periodontitis merupakan salah satu tujuan perawatan periodontal. Prosedur regenerasi diantaranya yaitu *soft tissue graft*, *bone graft*, biomodifikasi akar gigi, *guided tissue regeneration* (GTR) dan *growth factors*. *Bone graft* sebagai salah satu bahan yang memiliki karakteristik spesifik seperti bersifat non-toksik, tidak menyebabkan resorpsi akar (ankilosis) *bone graft* dengan terapi xenograft dapat berasal dari perairan atau dalam hal ini adalah ikan merupakan alternatif lain kolagen yang dapat digunakan karena tidak bertentangan dengan kepercayaan manapun. Penggunaan ikan sebagai alternatif kolagen karena kolagen yang dihasilkan oleh ikan atau sisiknya mempunyai potensi yang cukup baik untuk sebagai bahan regenerasi jaringan periodontal.

**Metode :** Jenis penelitian yang digunakan yaitu penelitian eksperimental laboratorium, dengan metode *post test only control group design* kemudian analisis data pada makrofag menggunakan *Uji Anova* dan *Uji Tukey*.

**Hasil :** Berdasarkan hasil penelitian maka didapatkan jumlah makrofag kelompok tanpa perlakuan lebih tinggi dibandingkan kelompok uji. Sementara itu, jumlah makrofag pada kelompok yang diterapi gel metronidazole memiliki perbedaan yang tidak signifikan ( $p=0.000$ ) sehingga hasil terapi dengan kolagen *Lates calcarifer* pada periodontitis mampu menyerupai hasil terapi gel metronidazole

**Kesimpulan :** Gel kolagen sisik ikan barramundi (*Lates caracifer*) efektif dalam menurunkan jumlah makrofag pada regenerasi jaringan periodontal

**Keywords:** Periodontitis, gel kolagen, *Lates calcarifer*, regenerasi jaringan periodontal

## DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN.....	iii
SURAT PERNYATAAN.....	iv
PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI.....	v
HALAMAN PERSETUJUAN PEMBIMBING.....	vi
MOTTO .....	vii
KATA PENGANTAR.....	viii
<i>ABSTRACT</i> .....	xi
ABSTRAK .....	xii
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR TABEL.....	xvii
DAFTAR DIAGRAM .....	xviii
BAB I .....	19
PENDAHULUAN.....	19
1.1    Latar Belakang .....	19
1.2    Rumusan Masalah.....	21
1.3    Tujuan Penelitian .....	21
1.4    Manfaat Penelitian .....	21
BAB II.....	23
TINJAUAN PUSTAKA .....	23
2.1    Periodontitis.....	23
2.1.1    Definisi Periodontitis .....	23
2.1.2    Etiologi Periodontitis .....	24
2.1.3    Patogenesis Periodontitis .....	25
2.1.4    Klasifikasi Periodontitis.....	27
2.1.5    Proses Penyembuhan Luka Pasca Periodontitis .....	29
2.2    Regenerasi.....	33
2.2.1    Regenerasi Jaringan Periodontal.....	33
2.2.2    Peran Kolagen Untuk Regenerasi Jaringan Periodontal .....	35
2.3    Ikan Barramundi.....	36

2.3.1	Klasifikasi Ikan Barramundi .....	36
2.3.2	Kandungan Gizi dan Manfaat Ikan Barramundi.....	37
2.3.3	Peran Sisik Ikan Untuk Penyembuhan Luka .....	37
2.4	Makrofag.....	38
<b>BAB III</b>	.....	40
<b>KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESA</b>	.....	40
3.1	Kerangka Teori .....	40
3.2	Kerangka Konsep .....	41
3.3	Hipotesa.....	41
<b>BAB IV</b>	.....	42
<b>METODE PENELITIAN</b>	.....	42
4.1	Rancangan Penelitian.....	42
4.2	Lokasi dan Waktu Penelitian.....	42
4.2.1.	Lokasi Penelitian.....	42
4.2.2.	Waktu Penelitian .....	42
4.3	Subjek Penelitian .....	42
4.3.1.	Kriteria Inklusi .....	42
4.3.2.	Kriteria Eksklusi.....	42
4.3.3.	Kriteria <i>Drop Out</i> .....	43
4.3.4.	Jumlah Subjek Penelitian.....	43
4.4	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	44
4.4.1.	Variabel Penelitian .....	44
4.4.2.	Definisi Operasional .....	44
4.5	Alat dan Bahan Penelitian .....	45
4.5.1	Alat .....	45
4.5.2	Bahan.....	45
4.6	Prosedur Penelitian .....	46
4.6.1.	Ekstraksi Kolagen Sisik Ikan Barramundi .....	46
4.6.2.	Pemeliharaan Hewan Coba.....	49
4.6.3.	Perlakuan Hewan Coba.....	50
4.6.4.	<i>Sacrificed</i> Hewan Coba .....	52
4.7	Pembuatan Preparat dan Hitung Sel .....	54
4.8	Analisa Data.....	56

4.9	Alur Penelitian .....	57
<b>BAB V.....</b>		<b>58</b>
<b>HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN .....</b>		<b>58</b>
5.1	Jumlah Makrofag berdasarkan Hasil Mikroskopik.....	58
5.2	Analisis Data Jumlah Makrofag.....	60
5.2.1	Uji Normalitas dan Homogenitas .....	60
5.2.2	Uji Beda dengan <i>Anova Test</i> .....	61
<b>BAB VI.....</b>		<b>64</b>
<b>PENUTUP.....</b>		<b>64</b>
6.1	Kesimpulan .....	64
6.2	Saran .....	64
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>		<b>65</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>		<b>71</b>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Patogenesis Periodontitis .....	28
Gambar 2.2 Proses Penyembuhan Luka.....	33
Gambar 2.3 Ikan Barramundi ( <i>Lates calcarifer</i> ).....	36
Gambar 4.1 Sisik ikan yang telah dibersihkan .....	46
Gambar 4.2 Penimbangan sampel sisik ikan.....	47
Gambar 4.3 Perendaman sisik ikan dalam larutan NaOH.....	47
Gambar 4.4 Perendaman sisik ikan dalam larutan EDTA.....	47
Gambar 4.5 Perendaman sisik ikan dengan CH <sub>3</sub> COOH.....	48
Gambar 4.6 Sampel diekstrak dengan aquades selama 3 jam .....	48
Gambar 4.7 Pembekuan kolagen dan dikeringkan dengan freez dryer .....	49
Gambar 4.8 Kolagen yang sudah jadi.....	49
Gambar 4.9 Pengadaptasian hewan coba .....	50
Gambar 4.10 Anestesi dengan Ketamine dan Xylazine .....	50
Gambar 4.11 Anestesi pada paha tikus secara intramuskular.....	50
Gambar 4.12 Induksi bakteri <i>Poryphyromonas gingivalis</i> .....	51
Gambar 4.13 Pemberian gel kolagen .....	51
Gambar 4.14 Pemberian gel metronidazole .....	52
Gambar 4.15 Sacrified kelompok uji .....	52
Gambar 4.16 Sacrified kelompok kontrol positif .....	53
Gambar 4.17 Sacrified kelompok kontrol negatif .....	53
Gambar 4.18 Pengambilan sampel hewan coba .....	53
Gambar 4.19 Preparat Kelompok Kontrol Negatif.....	54
Gambar 4.20 Preparat Kelompok Kontrol Positif .....	54
Gambar 4.21 Preparat Kelompok Uji.....	54
Gambar 4.22 Pengamatan Preparat Kelompok Kontrol Negatif .....	55
Gambar 4.23 Pengamatan Preparat Pada Kelompok Kontrol Positif .....	55
Gambar 4.24 Pengamatan Preparat Pada Kelompok Uji.....	56



## DAFTAR TABEL

Tabel 5.1 Jumlah Makrofag pada Setiap Kelompok Penelitian .....	58
Tabel 5.2 Uji Normalitas dan Homogenitas Jumlah Makrofag.....	61
Tabel 5.3 Uji Beda terhadap Jumlah Makrofag .....	61
Tabel 5.4 Uji <i>Post Hoc</i> terhadap Jumlah Makrofag.....	62

## DAFTAR DIAGRAM

Diagram batang 5.1 Perbedaan Jumlah Makrofag .....	61
--	----

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Sehat menurut *World Health Organization* (WHO) merupakan suatu keadaan yang sempurna baik secara fisik, mental, sosial dan bahkan bebas dari penyakit atau kecacatan. Kesehatan gigi dan mulut merupakan gerbang awal bagi kesehatan tubuh secara keseluruhan, hal ini sangat penting untuk diperhatikan, karena bisa menyebabkan gangguan aktivitas sehari-hari, bahkan dapat mengganggu kesehatan tubuh lainnya.

Menurut Riskesdas tahun 2018 masalah kesehatan gigi dan mulut di Indonesia sebesar 57,6% dan prevalensi masalah kesehatan mulut yang mayoritas dialami penduduk Indonesia adalah penyakit periodontal sebesar 14%.

Penyakit periodontal adalah salah satu gangguan pada rongga mulut yang ditandai dengan adanya infeksi pada struktur pendukung gigi termasuk ligament periodontal, sementum dan tulang alveolar. Penyebab penyakit periodontal secara umum disebabkan oleh akumulasi plak yang didominasi terutama bakteri plak gram negative, di mana plak merupakan deposit lunak berupa lapisan tipis *biofilm* yang terdiri dari kumpulan mikroorganisme patogen. Bakteri patogen periodontal ini dan toksinya yang menginisiasi terjadinya respon imun pada inang dan menstimulasi peradangan kronis pada jaringan periodontal. Regenerasi jaringan periodontal yang hilang akibat periodontitis merupakan salah satu tujuan perawatan periodontal. Prosedur regenerasi diantaranya yaitu *soft tissue graft*, *bone graft*, biomodifikasi akar gigi, *guided tissue regeneration (GTR)* dan *growth factors*.<sup>2</sup>

*Bone graft* sebagai salah satu bahan yang memiliki karakteristik spesifik seperti bersifat non-toksik, tidak menyebabkan resorpsi akar (ankilosis), menstimulasi pembentukan ligamentum periodontal, hanya membutuhkan teknik bedah yang minimal dan mudah untuk di dapatkan. Bahan *bone graft* dibagi menjadi 4 kategori, yaitu *autograft*, *allograft*, *xenograft*, dan *alloplast*. Keempat bahan tersebut memiliki keunggulannya masing-masing. *Autograft* merupakan bahan *bone graft*, dimana baik donor dan resipen berasal dari satu individu, yang

berarti terdapat dua lokasi luka pasca bedah. *Allograft* yaitu bahan *bone graft*, dimana baik donor dan resipen berasal dari spesies yang sama tetapi beda individu, sehingga memungkinkan terjadi penolakan bahan *graft* pada resipen terhadap donor. *Xenograft* merupakan bahan *bone graft* yang berasal dari hewan. Bahan *bone graft* terakhir yaitu, *alloplast* merupakan bahan *bone graft* yang terbuat dari material sintetik yang mengandung *hidroksiapatit* (HA) dan beberapa mineral lain.<sup>3</sup>

*Bone garft* dengan terapi *xenograft* dapat berasal dari tulang sapi dan babi yang keduanya mampu menghasilkan kolagen dan berperan pada proses regenerasi jaringan periodontal. Akan tetatpi, kedua bahan tersebut bertentangan dengan kepercayaan yang dianut masyarakat sehingga diperlukan bahan lain yang tidak bertentangan atau bersinggungan dengan kepercayaan manapun. Bahan *xenograft* yang berasal dari perairan atau dalam hal ini adalah ikan merupakan alternatif lain kolagen yang dapat digunakan karena tidak bertentangan dengan kepercayaan manapun. Penggunaan ikan sebagai alternatif kolagen merupakan pilihan yang cukup baik karena kolagen yang dihasilkan oleh ikan atau dalam hal ini adalah sisiknya mempunyai potensi yang cukup baik untuk digunakan sebagai bahan regenerasi jaringan periodontal. Selain itu, menjadikan sisik ikan sebagai bahan alternatif bahan kolagen dapat membantu dalam mengurangi limbah pengolahan ikan yang mencapai di atas 50-70% dan setiap tahunnya sebanyak 49.000 ton limbah sisik ikan dihasilkan selama proses pengolahan ikan, sehingga pengolahan sisik ikan sebagai bahan baku pembuatan kolage dapat membantu dalam mengurangi limbah ikan.<sup>6</sup>

Indonesia merupakan negara penghasil ikan terbesar dengan produksi 10 juta ton tiap tahunnya. Salah satu jenis ikan yang banyak di sepanjang perairan Indonesia khususnya Sulawesi selatan, yaitu ikan kakap putih (*Lates calcarifer*). Ikan kakap putih atau barramundi (*Lates calcarifer*) merupakan salah satu komoditas laut yang dapat dikonsumsi dan mempunyai nilai ekonomis cukup tinggi. Ikan ini mempunyai persebaran yang cukup luas pada wilayah Hindia-Pasifik Barat mulai dari Asia Tenggara sampai Papua Nugini dan Australia. Pada provinsi Sulawesi selatan, ikan ini mempunyai persebaran sepanjang selat makassar.<sup>7</sup> dengan persebaran yang cukup luas tersebut, ikan kakap putih dapat digunakan sebagai salah satu alternatif sumber kolagen. Menurut penelitian yang

telah dilakukan oleh Sankar kandungan kolagen yang berasal dari sisik ikan *Lates calcarifer* yang telah dilakukan evaluasi dengan menggunakan IR (Infrared Spectroscopy), TGA (Thermo Gravimetric Analysis), dan SEM (Scanning Electron Microscopy) menunjukkan bahwa sisik ikan ini mempunyai kandungan berupa tensile strength yang baik sehingga dapat dijadikan sebagai bahan untuk penyembuhan luka.<sup>8</sup>

Limbah sisik ikan kakap putih merupakan bahan alternatif yang tepat karena komposisinya terdiri dari *hidroksiapatit* (HA) dan kolagen. Kandungan *hidroksiapatit* (HA) yang terdapat di dalam sisik ikan dapat dipisahkan dari kolagen sehingga menghasilkan *hidroksiapatit* murni (HA 100%). *Hidroksiapatit* murni dapat digunakan sebagai bahan alternatif *bone graft* yang memiliki sifat osteokonduksi sehingga dapat dipakai dalam dunia kedokteran gigi.<sup>5,6</sup>

Kolagen mempunyai peranan lain yaitu dalam proses penyembuhan luka, kolagen berperan dalam hemostasis, interaksi dengan trombosit, interaksi dengan fibronectin, meningkatkan eksudasi cairan, meningkatkan komponen seluler, dan meningkatkan faktor pertumbuhan.<sup>9</sup> Selain kolagen, pada proses penyembuhan luka berperan juga limfosit. Pada fase inflamasi awal, limfosit akan tampak dan menginfiltrasi daerah yang mengalami luka bersamaan dengan netrofil dan makrofag. Pada fase proliferasi limfosit akan mengalami peningkatan, limfosit akan menurun jumlahnya jika telah terjadi proses regenerasi.<sup>10</sup>

## **1.2 Rumusan Masalah**

Tingginya prevalensi periodontitis di Indonesia dan dibutuhkannya penanganan yang cepat sehingga penggunaan bahan alternatif dapat dijadikan sebagai pilihan perawatan periodontitis. Berdasarkan hal tersebut, rumusan masalah pada penelitian ini yaitu apakah terdapat efek pemberian gel kolagen sisik Barramundi (*Lates calcarifer*) terhadap jumlah makrofag pada *Rattus novergicus* pasca induksi periodontitis?.

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Tujuan penelitian yaitu :

1. Untuk mengetahui pengaruh aplikasi gel kolagen sisik Barramundi (*Lates calcarifer*) terhadap jumlah makrofag pada *Rattus novergicus* pasca induksi periodontitis.

2. Untuk mengetahui perbandingan keefektifan antara gel kolagen sisik Barramundi (*Lates calcarifer*) dengan gel metronidazole terhadap jumlah makrofag.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

Manfaat dilakukannya penelitian ini yaitu

1. Bagi penulis, diharapkan dapat menambah pengetahuan penulis mengenai efek pemberian gel kolagen sisik Barramundi (*Lates calcarifer*) terhadap jumlah makrofag pada *Rattus novergicus* pasca induksi periodontitis.
2. Diharapkan dapat menjadi bahan referensi dalam penelitian selanjutnya dan memperluas pengetahuan mengenai manfaat sisik ikan Barramundi (*Lates calcarifer*).
3. Sebagai bahan alternatif terapi periodontisis yang bersumber dari bahan alami.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Periodontitis**

##### **2.1.1 Definisi Periodontitis**

Periodontitis adalah infeksi periodonsium, sedangkan kata ‘Perio’ berarti gingiva dan jaringan lain di sekitar gigi, ‘tidak’ berarti gigi dan ‘it is’ berarti peradangan, jadi keseluruhan istilah ‘periodontitis’ menunjukkan peradangan kronis pada ligament periodontal gingiva.<sup>7</sup> Tulang alveolar dan sementum gigi. Menurut *World Health Organization* (WHO) penyakit ini merupakan penyakit kronis yang dapat menyebar luas di seluruh dunia.<sup>8</sup> Penyakit ini dimulai dengan akumulasi plak di sekitar gigi yang membentuk *biofilm* mikroba dengan bakteri yang diikuti dengan peradangan lokal pada gingiva.

Periodontitis merupakan penyakit pada jaringan penyokong gigi yang disebabkan oleh mikroorganisme spesifik, mengakibatkan kerusakan progresif pada ligament periodontal dan tulang alveolar dengan pembentukan poket, resesi atau keduanya penampakan klinis yang membedakan periodontitis dengan gingivitis adalah keberadaan kehilangan perlekatan (*attachment loss*) yang dapat dideteksi. Hal ini sering disertai dengan pembentukan poket periodontal dan perubahan densitas serta ketinggian tulang alveolar di bawahnya.<sup>9</sup>

Periodontitis yang tidak dirawat dapat menyebabkan terjadinya inflamasi yang parah dan mobilitas yang cukup progresif pada gigi, menyebabkan rasa nyeri, kesulitan makan, estetik berkurang, dan kehilangan gigi.<sup>13</sup> Selain itu, periodontitis yang tidak dirawat juga akan menyebabkan inflamasi pada gingiva yang berlanjut sehingga menyebabkan rusaknya jaringan periodontal dan tulang alveolar. Oleh karena itu, periodontitis perlu segera dilakukan perawatan agar tidak menimbulkan keparahan lebih lanjut bagi jaringan periodontal.<sup>14</sup>

Periodontitis dapat didiagnosis dengan melihat adanya perubahan pada gingiva yang ditandai dengan adanya gingivitis. Selain itu, untuk mendiagnosis periodontitis dapat dilakukan dengan melakukan pengukuran menggunakan probe periodontal yang digunakan untuk mengukur kedalaman sulkus gingiva atau poket. Tujuan dari pengukuran poket menggunakan probe periodontal yaitu untuk

mengetahui *loss of attachment* dari ligament periodontal sampai permukaan akar. Selain itu, perlu juga dilakukan pemeriksaan radiografi untuk menegakkan diagnosis dari periodontitis yang berfungsi untuk mengetahui kehilangan tulang dan perluasan dari periodontitis.<sup>14</sup>

Perawatan periodontitis dilakukan dengan mengikuti bagan tahapan perawatan periodontal yang terdiri dari fase yaitu fase inisial, bedah, restoratif serta pemeliharaan. Fase pertama merupakan fase inisial yang bertujuan untuk mengeliminasi faktor etiologi dan predisposisi periodontitis. Pada fase inisial, dilakukan *scaling* dan *root planning* untuk membersihkan plak dan kalkulus baik supra maupun subgingiva eliminasi faktor lokal yang mempengaruhi keadaan jaringan periodontal, manajemen penyakit sistemik, serta pemberian edukasi. Fase inisial merupakan aspek penting dalam menunjang kesuksesan perawatan pada fase bedah.<sup>10</sup> Perawatan bedah periodontal dapat dilakukan setelah evaluasi menyeluruh respon jaringan terhadap terapi fase inisial. Evaluasi tersebut umumnya dilakukan satu hingga tiga bulan paska terapi fase inisial berupa *probing* pada gigi geligi serta mengevaluasi keberadaan kalkulus, karies akar, restorasi yang buruk, serta inflamasi pada gingiva.<sup>11</sup>

### **2.1.2 Etiologi Periodontitis**

Penyakit periodontal merupakan hasil dari interaksi kompleks antara *biofilm* subgingiva dan respon imun-inflamasi *host* berkembang di gingiva dan jaringan periodontal sebagai respon terhadap bakteri. Kerusakan jaringan yang dihasilkan dari respon imun inflamasi secara klinis disebut sebagai periodontitis. Periodontitis didahului dengan gingivitis, tetapi tidak semua kasus gingivitis berkembang menjadi periodontitis. Pada gingivitis, lesi inflamasi terbatas pada gingiva, sedangkan pada periodontitis proses inflamasi telah melibatkan ligamen periodontal dan tulang alveolar yang mengakibatkan hilangnya perlekatan secara klinis dengan resorpsi tulang alveolar.<sup>12</sup>

Periodontitis adalah karies gigi. Karies gigi yang tidak segera diobati akan berkembang mencapai dental pulp yang mengandung saraf dan pembuluh darah gigi.<sup>13</sup> Hal ini akan menyebabkan infeksi root canal, lalu menyebar ke struktur-struktur yang menyokongnya termasuk tulang. Akumulasi bakteri pada gigi berperan sangat penting dalam berkembangnya periodontitis. Ketika *biofilm* bakteri



pada gigi tidak dibersihkan secara teratur, perubahan ekologis menyebabkan timbulnya sekumpulan kecil spesies bakteri anaerob Gram negatif, termasuk *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, dan *Tannerella forsythia* (*T. forsythensis*). Bakteri-bakteri ini selalu dihubungkan dengan terjadinya periodontitis. Mereka mengaktifkan proses-proses imunoinflamasi inang dan mengganggu mekanisme inang dalam pembersihan bakteri. Ketika bakteri menginfeksi dental pulp, terjadi penghancuran jaringan lunak yang disebabkan teraktivasinya leukosit dan terbentuknya sitokin, eikosanoid, dan matriks metaloproteinase yang menyebabkan kerusakan jaringan ikat dan tulang. Sel-sel yang memediasi imunitas seperti neutrofil, memainkan peran utama dalam respons inang terhadap invasi mikroorganisme periodontopatogenik.<sup>14</sup>

Bakteri yang dapat menyebabkan kerusakan secara langsung dan tidak langsung terhadap jaringan pendukung gigi. Bakteri yang melekat pada gigi membentuk plak dan termineralisasi menjadi kalkulus. Plak gigi suatu lapisan lengket dari bakteri dan sisi makanan, tidak berwarna dan kadang tak terlihat, yang berbentuk secara konstan pada gigi. Plak dapat terakumulasi dan termineralisasi menjadi tartar yang juga disebut sebagai kalkulus.<sup>14</sup>

Toksin yang diproduksi oleh bakteri dalam plak mengiritasi gingiva dan menyebabkan infeksi. Toksin ini juga dapat menghancurkan jaringan pendukung gigi termasuk tulang alveolar. Ketika hal ini terjadi, gingiva tidak melekat pada gigi, membentuk poket yang akan diisi oleh lebih banyak plak dan terjadi infeksi yang lebih besar.

Proses patologis dari periodontitis diawali dengan akumulasi dari dental plak dan maturasi dari *biofilm*. *Biofilm* ini menginduksi respon yang kompleks yang dikarakteristikan oleh aktivasi baik respon imun maupun respon inflamasi. Respon *inflamasi* dalam jaringan berperan meningkatkan *leakage* atau kebocoran cairan dari pembuluh kapiler dan pergerakan sel inflamasi akut (neutrofil) dari pembuluh menuju jaringan dan pada akhirnya ke sulkus gingival. Limfosit T dan B meningkat produksi antibodi dan pengeluaran molekul *proinflamasi* (sitokin) yang mengaktifkan neutrofil dan makrofag.<sup>13</sup>

Perubahan bentuk dari inflamasi gingival menjadi penyakit periodontal yang destruktif dipicu oleh adanya disregulasi dari respon *host* yang menimbulkan

respon inflamasi yang berlebihan. Makrofag dan sel konstituen lain dari periodontium mengeluarkan enzim yang mendegradasi jaringan connective (*matrix metalloproteinase* MMP). Destruksi tulang pada penyakit periodontal dimediasi secara primer oleh sitokin *interleukin-1 $\beta$*  dan *metabolit asam arachidonic prostaglandin E2*, yang mana keduanya dikeluarkan oleh makrofag dan sel-sel lainnya. Penting untuk ditekankan bahwa aktivasi dari neutrofil, makrofag dan sel-sel konstituen diakibatkan oleh efek dari mikroba kompleks yang terdapat pada *biofilm* subgingival. Di samping menginduksi respon imun dan sel-sel inflamasi menuju jaringan, unsur pokok microbial seperti lipopolisakarida (berasal dari mikroorganisme gram-negatif) dan *asam teichoic* dan *asam lipoteichoic* (keduanya berasal dari mikroorganisme gram-positif) dapat menstimulasi kerusakan jaringan yang mengakibatkan hilangnya jaringan lunak dan jaringan keras pendukung gigi.<sup>14</sup>

Mikroorganisme yang ditemukan pada plak bervariasi tergantung individu dan posisi didalam mulut, serta umur plak itu sendiri. Plak muda (1-2 hari) sebagian besar tersusun atas bakteri gram positif dan bakteri gram negative berbentuk kokus dan batang. Organisme ini biasa bertumbuh pada pelikel mukopolisakarida amorf dengan tebal kurang dari 1 mikron. Pelikel ini melekat pada email, sementum, atau dentin. Setelah bertumbuh 2-4 hari, terjadi perubahan jumlah dan tipe mikroorganisme dalam plak. Bakteri gram-negatif kokus dan batang bertambah banyak, sedangkan *bacilli fusiformisan filament* semakin jelas.

Pada hari ke-4 hingga ke-9, ekologi mikroorganisme plak menjadi semakin kompleks dengan bertambahnya jumlah bakteri *motil* seperti *spirilia* dan *spirochaete*.

Patogen yang utama dalam periodontitis adalah *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* dan *Bacteroides forsythus*. Organisme penting yang memungkinkan terjadinya *periodontopathic* meliputi *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus*, *Peptostreptococcus micros*, *Dialister pneumosintes*, *Fusobacterium species*, *Eubacterium species*,  $\beta$ -hemolytic streptococci, *Treponema species*, dan mungkin juga yeasts, staphylococci, enterococci, pseudomonas.<sup>14</sup>

### **2.1.3 Patogenesis Periodontitis**

Periodontitis adalah gangguan multifaktorial yang disebabkan oleh bakteri dan gangguan keseimbangan pejamu dan parasite sehingga menyebabkan destruksi jaringan.

Penyakit periodontal yang disebabkan karena reaksi inflamasi lokal terhadap infeksi bakteri gigi, dan dimanifestasikan oleh rusaknya jaringan pendukung gigi. Gingivitis merupakan bentuk dari penyakit periodontal dimana terjadi inflamasi gingiva, tetapi kerusakan jaringan ringan dan dapat kembali normal. Periodontitis merupakan respon inflamasi kronis terhadap bakteri subgingiva, mengakibatkan kerusakan jaringan periodontal *irreversible* sehingga dapat berakibat kehilangan gigi. Pada tahap perkembangan awal, keadaan periodontitis sering menunjukkan gejala yang tidak dirasakan oleh pasien. Periodontitis didiagnosis karena adanya kehilangan perlekatan antara gigi dan jaringan pendukung (kehilangan perlekatan klinis) ditunjukkan dengan adanya poket dan pada pemeriksaan radiografis terdapat penurunan tulang alveolar.

Periodontitis disebabkan oleh adanya bakteri patogen yang berperan saja tidak cukup menyebabkan terjadinya kelainan. Respon imun dan inflamasi pejamu terhadap mikroba merupakan hal yang juga penting dalam perkembangan penyakit periodontal yang desktruktif dan juga dipengaruhi oleh pola hidup, lingkungan dan faktor genetik dan penderita.

Pada periodontitis terdapat plak mikroba gram negative yang berkolonisasi dalam sulkus gingiva (plak subgingiva) dan memicu respon inflamasi kronis. Sejalan dengan bertambah matangnya plak, plak menjadi lebih patogen dan respon inflamasi pejamu berubah dari keadaan akut menjadi kronik. Apabila kerusakan jaringan periodontal, akan ditandai dengan terdapatnya poket. Semakin dalamnya poket, semakin banyak terdapatnya bakteri subgingiva yang matang. Hal ini dikarenakan poket yang dalam terlindungi dari pembersih mekanik (penyikatan gigi) juga terdapat aliran cairan sulkus gingiva yang lebih konstan pada poket yang dalam dari poket yang diangkat.

Periodontitis terjadi dengan dua cara yaitu secara langsung, bakteri menginvasi jaringan dan memproduksi zat-zat berbahaya yang menyebabkan kematian sel dan nekrosis jaringan. Secara tidak langsung, melalui aktivitas dari sel-sel inflamasi yang dapat menghasilkan dan melepaskan mediator.

Patogenesis periodontitis dibagi menjadi 3 yaitu inflamasi, destruksi dan hilangnya kolagen. Tahap inflamasi terjadi karena adanya respon tubuh terhadap bakteri sehingga menghasilkan plak subgingiva. Respon imun akan menginduksi neutrofil, makrofag dan limfosit ke sulkus gingiva untuk menjaga jaringan serta

mengontrol perkembangan bakteri. Apabila rekontruksi alami jaringan tersebut belum cukup dalam menghancurkan bakteri maka akan menyebabkan destruksi jaringan periodontal. Makrofag distimulasi untuk memproduksi *sitokin matriks metalloproteinase* (MMPs) sebagai mediator destruksi matriks gingiva seluler, serat kolagen dan ligament periodontal serta prostaglandin E2 yang berperan sebagai stimulator osteoklas dalam reabsorpsi tulang alveolar. Hilangnya kolagen menyebabkan degradasi *junctional epithelium* sehingga perlekatan epitel berubah lebih kearah apical. Jaringan akan kehilangan kesatuan dan terlepas dari permukaan gigi sedangkan sulkus gingiva akan meluas dan berubah menjadi poket periodontal.<sup>27,28</sup>

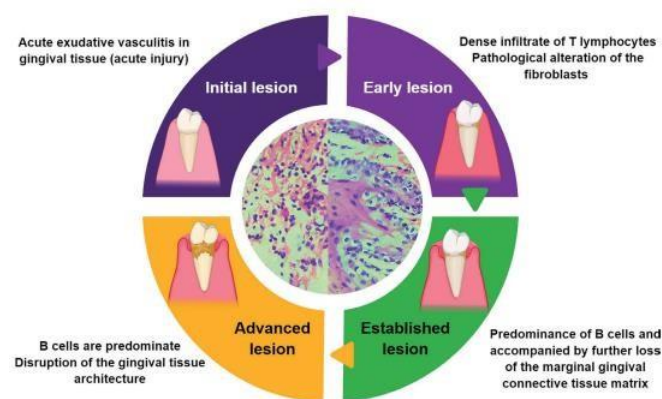
*Tahap initial lesion*, tahap ini ditandai dengan respon inflamasi eksudatif akut, peningkatan aliran cairan gingiva, dan migrasi neutrofil dari pembuluh darah pleksus subgingiva yang terletak di jaringan ikat gingiva ke sulkus gingiva. Perubahan matriks jaringan ikat yang terletak di sebelah pembuluh menghasilkan akumulasi fibrin di daerah tersebut. Lesi awal terlihat dalam waktu empat hari setelah inisiasi akumulasi plak. Ada penghancur kolagen yang disebabkan oleh *kolagenase* dan enzim lain yang disekresikan oleh neutrofil. Sekitar 5% sampai 10% dari jaringan ikat ditempati oleh infiltrasi inflamasi pada tahap ini.<sup>26</sup>

*Tahap early lesion* biasanya muncul setelah satu minggu dari awal pengendapan plak. Pada tahap ini, tanda-tanda klinis gingivitis seperti kemerahan dan perdarahan dari gingiva mulai muncul. Sel-sel inflamasi yang mendominasi ini adalah limfosit terhitung 75% dari total, dan makrofag. Sejumlah kecil sel plasma juga terlihat. Seiring dengan infiltrasi inflamasi yang menempati 5% sampai 15% dari jaringan ikat margin gingiva, terjadi kehilangan kolagen pada area yang terkena yang mencapai 60% sampai 70%. Selanjutnya *fibroblast* lokal alami serangkaian perubahan patologis, dan aliran cairan gingiva serta jumlah leukosit yang bermigrasi ke daerah tersebut terus meningkat. Neutrofil dan sel mononuklear juga meningkat di *junctional epithelium*. Durasi *early lesion* ditentukan, dapat bertahan lebih lama dari yang diperkirakan sebelumnya.<sup>26</sup>

*Tahap established lesion*, ada peningkatan aktivitas kolagenolitik pada tahap ini bersamaan dengan peningkatan jumlah makrofag. Sel plasma, limfosit T dan B. Namun, sel yang dominan adalah sel plasma dan limfosit B. pada tahap ini, poket gingiva kecil yang dilapisi dengan epitel poket dibuat. Lesi menunjukkan

tingkat organisasi yang tinggi. Telah disarankan bahwa tingkat keparahan gingivitis berkorelasi dengan pertumbuhan sel B dan populasi sel plasma, dan penurunan jumlah sel T. lesi yang cukup parah dapat mengikuti dua jalur, bisa tetap stabil selama berbulan-bulan atau bertahun-tahun atau berkembang menjadi lesi yang lebih destruktif, yang tampaknya terkait dengan perubahan flora mikroba atau infeksi gingiva. Tahap ini telah terbukti *reversible* setelah terapi periodontal yang efektif yang menghasilkan peningkatan jumlah mikroorganisme yang terkait dengan kesehatan periodontal yang berkorelasi langsung dengan penurunan sel plasma dan limfosit.<sup>26</sup>

*Tahap advanced lesion*, tahap ini merupakan transisi ke periodontitis. Ini ditandai dengan kehilangan keterikatan yang tidak dapat diubah. Perubahan inflamasi dan infeksi bakteri mulai mempengaruhi jaringan pendukung gigi dan struktur sekitarnya seperti gingiva, ligament periodontal, dan tulang alveolar yang mengakibatkan kerusakan dan pada akhirnya dapat menyebabkan kehilangan gigi.<sup>26</sup>



Gambar 2. 1 Patogenesis Periodontitis

#### 2.1.4 Klasifikasi Periodontitis

Periodontitis merupakan peradangan yang mengenai jaringan pendukung gigi, disebabkan oleh mikroorganisme spesifik dapat menyebabkan kerusakan yang progresif pada ligament periodontal, tulang alveolar disertai pembentuk poket, resesi atau keduanya. Klasifikasi periodontitis menurut *American Academy of Periodontology* (AAP) tahun 2017 tidak lagi dibedakan menjadi agresif dan kronis melainkan dikelompokkan berdasarkan *staging* dan *grading* yang nantinya dapat digunakan dari waktu ke waktu. Periodontitis yang dikelompokkan berdasarkan

tingkat keparahan yang ditimbulkan dan perawatan yang diberikan termasuk ke dalam kategori *stage*. Sementara itu, periodontitis yang dikelompokkan berdasarkan informasi tambahan mengenai karakteristik penyakit, progres penyakit, pemeriksaan faktor risiko yang dapat mempengaruhi perkembangan penyakit, prognosis, dan pemeriksaan penyakit sistemik atau penyakit lainnya yang dapat berdampak buruk bagi kesehatan umum pasien.<sup>32</sup>

Selain itu AAP juga mengklasifikasikan periodontitis menjadi periodontitis kronis, periodontitis agresif, dan periodontitis yang disebabkan oleh penyakit sistemik. Periodontitis kronis merupakan periodontitis yang terjadi karena adanya inflamasi yang berlanjut pada gingiva dan telah mencapai jaringan periodontal dengan pola perkembangan yang lambat dan disertai dengan adanya kerusakan tulang secara horizontal. Keparahan yang dialami oleh pasien sebanding dengan tingkat akumulasi plak dan kalkulus pada rongga mulut. Periodontitis kronis ini terbagi lagi menjadi dua yaitu terlokalisir dan generalisir. Periodontitis kronis terlokalisir ditandai dengan jumlah gigi yang terlibat kurang dari 30% gigi dalam rongga mulut.

Periodontitis agresif merupakan kondisi inflamasi yang terjadi pada jaringan periodontal dengan pola perkembangan yang cepat dan kerusakan tulang yang dialami terjadi secara vertikal. Selain itu, tingkat keparahan periodontitis agresif berbeda dengan periodontitis kronis karena pada periodontitis agresif tingkat keparahan penyakit tidak sebanding dengan akumulasi plak dan kalkulus yang terdapat pada rongga mulut.<sup>33</sup>

Selanjutnya yaitu periodontitis yang disebabkan oleh penyakit sistemik. Periodontitis jenis ini berkaitan dengan kelainan hematologi seperti *leukemia* dan *neutropenia*, kelainan genetik (*sindrom down*, *sindrom cohen*, *sindrom pavillon leferve*, dan *sindrom ehler danlos*), penyakit diabetes mellitus tipe I, dan AIDS. Penyakit-penyakit tersebut mempunyai manifestasi pada periodontitis dan berdampak pada mekanisme tubuh dalam mempertahankan dirinya seperti menurunnya perlekatan *leukosit* dan *neutropenia*.<sup>33</sup>

### 2.1.5 Proses Penyembuhan Luka Pasca Periodontitis

Proses penyembuhan luka merupakan tahapan fisiologis yang dinamis dan dimulai dari inflamasi hingga proliferasi fibroblas yang berfungsi untuk menutup luka.<sup>1</sup> Penyembuhan luka juga merupakan suatu tahapan yang didalamnya terlibat berbagai respon seluler dan biokimia baik secara lokal maupun sistemik. Penyembuhan luka juga melibatkan koordinasi yang kompleks dimulai dari pendarahan, koagulasi inisiasi, respon inflamasi akut, regenerasi, migrasi dan proliferasi jaringan ikat dan sel parenkim, serta sintesis protein matriks ekstraseluler, *remodeling* parenkim dan jaringan ikat serta deposisi kolagen.<sup>2</sup> Proses penyembuhan luka ini terbagi menjadi beberapa fase atau tahapan yaitu fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase *remodeling*.<sup>24</sup>

#### A. Fase Inflamasi Awal (Hemostasis)

Fase ini terjadi ketika adanya jaringan yang terluka sehingga menyebabkan pembuluh darah terputus dan terjadi pendarahan. Pendarahan yang terjadi akan mengalami kontak dengan kolagen dan matriks ekstraseluler sehingga menstimulasi pengeluaran platelet atau trombosit. Trombosit ini nantinya akan melakukan agregasi atau menempel satu sama lain sehingga terbentuklah *clotting*. *Clotting* akan membentuk *scaffold* yang fungsinya sebagai tempat untuk sel-sel radang yang melakukan migrasi.<sup>34</sup>

Tanda-tanda lainnya yang terjadi pada fase ini yaitu vasokonstriksi pembuluh darah selama lima sampai sepuluh menit dan mengakibatkan terjadinya hipoksia, peningkatan glikolisis, dan penurunan PH yang akan direspon dengan terjadinya vasodilatasi. Leukosit dan trombosit akan bermigrasi ke jaringan luka yang telah membentuk *scaffold*, migrasi kedua sel ini distimulasi oleh adanya aktivasi pada *associated kinase membrane* yang berperan dalam meningkatkan permeabilitas membran sel terhadap ion  $Ca^{2+}$  dan mengaktifasi kolagenase dan elastase, yang juga merangsang migrasi sel tersebut ke matriks provisional yang telah terbentuk. Trombosit akan mengalami degranulasi, mengeluarkan sitokin-sitokin dan mengaktifkan jalur intrinsik dan ekstrinsik yang menstimulasi sel-sel netrofil bermigrasi ke *scaffold* dan memulai fase inflamasi. Sitokin yang diproduksi oleh trombosit

akan memproduksi berbagai faktor pertumbuhan yang fungsinya untuk memicu penyembuhan sel, diferensiasi, dan pengembalian jaringan yang mengalami kerusakan. Faktor-faktor pertumbuhan tersebut yaitu *Transforming Growth Factor- $\beta$*  (TGF- $\beta$ ), *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF), *Interleukin-1* (IL-1), *Insulin-like Growth Factor-1* (IGF-1), *Epidermal Growth Factor* (EGF), *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), sitokin, dan kemokin.<sup>34</sup>

## **B. Fase Inflamasi Akhir**

Fase inflamasi akhir terjadi pada saat terjadinya luka hingga hari kelima setelahnya. Fase ini bertujuan untuk menghilangkan jaringan yang telah mati dan mencegah adanya kolonisasi bakteri atau terjadinya infeksi yang disebabkan oleh mikroorganisme pathogen. Sel-sel seperti neutrofil, limfosit, dan makrofag merupakan sel yang bermigrasi pertama kali ke daerah luka dengan fungsi untuk membersihkan sisa-sisa matriks seluler, benda-benda asing, dan melawan benda infeksi.<sup>35</sup>

Makrofag akan bermigrasi ke daerah luka karena adanya agen kemoatraktif seperti faktor pembekuan, komponen komplemen, sitokin seperti TGF- $\beta$ , *platelet derived growth factor* (PDGF), *leukotriene* B4, faktor trombosit IV, dan produk pemecah elastin dan kolagen. Setelah itu, makrofag akan berdiferensiasi menjadi *makrofag efferositosis* (M2) yang nantinya akan mensekresikan sitokin antiinflamasi seperti IL-4, IL-10, IL-13.<sup>34,35</sup>

Limfosit akan masuk ke daerah luka karena adanya stimulus dari mekanisme aksi *interleukin-1* (IL-1) yang berperan dalam proses kolagenase, komponen komplemen, dan produk pemecah *immunoglobulin* G. Limfosit sendiri mempunyai peranan yang penting karena mempunyai kaitan dengan reaksi respon imun dalam mempertahankan homeostasis tubuh dari mikroba dan makromolekul maupun benda asing. Terdapat dua macam limfosit yaitu limfosit T dan limfosit B. Limfosit B akan berdiferensiasi menjadi sel plasma dan menghasilkan antibodi yang fungsinya untuk mengenali antigen spesifik sehingga ketika antigen spesifik mencoba masuk maka tubuh akan memberikan respon yang cepat terhadap antigen spesifik tersebut, sedangkan



limfosit T merupakan sel limfosit yang berperan langsung dalam menghancurkan sel-sel sasaran. Sel-sel sasaran yang akan dihancurkan oleh limfosit T adalah sel tubuh yang sel tubuh yang dimasuki jejas berupa mikroorganisme patogen.<sup>35</sup>

Makrofag akan mengalami peningkatan jumlah yang menunjukkan bahwa tubuh sedang melakukan respon pertahanan terhadap mikroorganisme atau benda asing yang masuk. Peranan makrofag pada fase inflamasi ini yaitu untuk membunuh mikroorganisme yang dapat menghambat penyembuhan luka.<sup>36</sup>

### C. Fase Proliferasi

Fase proliferasi terjadi pada hari ke-3 hingga hari ke-14 setelah trauma. Fase ini ditandai dengan digantikannya platelet dan makrofag secara bertahap oleh migrasi sel fibroblas dan deposisi sintesis matriks ekstraseluler. Fase ini juga ditandai dengan adanya jaringan granulasi yang terdiri dari jaringan pembuluh darah baru, fibroblas, makrofag, granulosit, sel endotel, dan kolagen yang berfungsi dalam pembentukan matriks ekstraseluler dan neovaskular. Terdapat empat proses utama yang terjadi pada fase proliferasi yaitu re-epitelisasi, migrasi dan proliferasi fibroblas, angiogenesis atau pembentukan pembuluh darah baru, serta pembentukan jaringan granulasi.<sup>34,35</sup>

Jaringan granulasi terdiri dari berbagai komponen seluler seperti fibroblas dan sel inflamasi yang bersama dengan kapiler baru akan melekat pada jaringan longgar ekstraseluler dari fibronectin, matriks kolagen, dan asam hialuronat. Aktivasi fibroblas yang dikendalikan oleh *interleukin-4* (IL-4) yang dihasilkan oleh sitokin sel Th 2 dan berfungsi untuk mensintesis kolagen. Fibroblas mempunyai peranan dalam proses perbaikan jaringan dan akan berproliferasi serta mengeluarkan kolagen, asam hialuronidase, elastin, fibronectin, dan proteoglikan.<sup>35</sup>

Proses angiogenesis juga terjadi pada fase ini yang merupakan proses pembentukan kembali pembuluh darah kapiler pada daerah luka. Proses ini merupakan proses yang penting pada tahapan penyembuhan luka

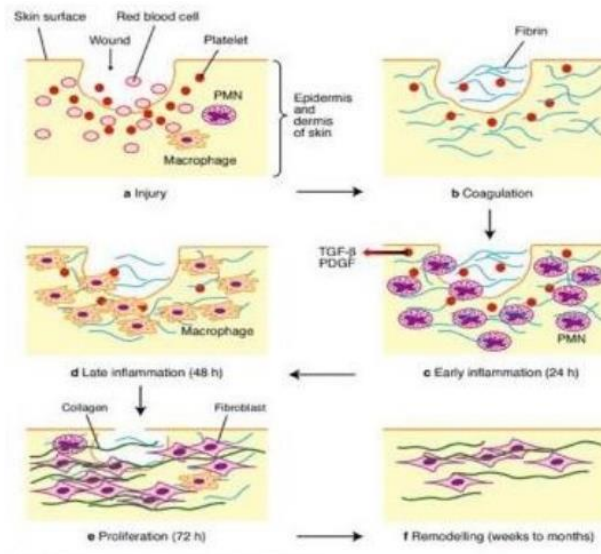
dan ditandai dengan adanya kemerahan karena adanya pembentukan kapiler di area tersebut. Faktor pertumbuhan yang terlibat dalam proses ini adalah *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), angiopoetin, *Fibroblas Growth Factor* (FGF) dan TGF- $\beta$ .<sup>34,35</sup>

#### **D. Fase Maturasi (*Remodeling*)**

Fase ini berlangsung pada hari ke-21 hingga sekitar satu tahun, tetapi durasi fase ini tergantung pada perluasan dan dalamnya luka. Fase ini bertujuan untuk memaksimalkan kekuatan dan integritas struktural jaringan baru yang menutup luka, pertumbuhan epitel, dan pembentukan jaringan parut. Kontraksi dari luka dan *remodeling* kolagen terjadi pada fase ini. Aktivitas fibroblas yang berdiferensiasi karena adanya pengaruh dari sitokin TGF-  $\beta$  menjadi *myofibroblas* yang akhirnya menyebabkan kontraksi luka.  $\alpha$ -SMA ( *$\alpha$ -Smooth Muscle Action*) yang dihasilkan oleh *myofibroblas* yang menyebabkan kontraksi luka.<sup>34,35</sup>

Kolagen akan berkembang dan membentuk matriks serta akan tersebar secara acak seperti serat fibril sehingga meningkatkan kekuatan dan ketegangan jaringan. Kolagen tipe III yang berperan dalam terjadinya *tensile strength* dan diameter dari kolagen tipe III akan bertahap digantikan oleh kolagen tipe I yang dibantu dengan *matrix metalloproteinase* (MMP) yang disekresi oleh fibroblas, makrofag, dan sel endotel. Ketika fase maturasi kolagen tipe III yang banyak ditemukan pada fase proliferasi dan digantikan dengan kolagen tipe I yang lebih kuat. Serabut kolagen ini akan tersusun dan terangkai dengan rapi pada daerah luka.<sup>34,35</sup>

*Tensile strength* awal akan terjadi pada minggu keempat dan maksimal pada 12 bulan setelah luka. Meskipun demikian, serat kolagen tidak dapat kembali seperti semula dan hanya 80%. Sementara itu, hasil akhir dari fase maturasi ini adalah adanya jaringan parut yang pucat, tipis, lemas, dan mudah digerakkan dari dasarnya.<sup>34</sup>



Gambar 2. 2 Proses Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka pada jaringan periodontal terdiri dari dua jenis yaitu penyembuhan primer dan sekunder. Ketika penyembuhan luka periodontal primer ditandai dengan tidak ditemukannya kehilangan baik sel maupun jaringan serta struktur yang mengalami luka dapat kembali ke posisi anatomi yang sama dan dengan struktur yang sama seperti sebelum mengalami luka. Tidak adanya resiko infeksi dan adanya prosedur bedah untuk menutup luka. Penyembuhan luka periodontal sekunder ditandai dengan luka yang terbuka, hilangnya sel dan jaringan yang besar serta dapat terjadi infeksi contoh dari penyembuhan luka periodontal sekunder yaitu area luka yang sengaja tidak tertutup jaringan epitel (*soket bekas ekstraksi dan apically repositioned flap*).<sup>37</sup>

## 2.2 Regenerasi

### 2.2.1 Regenerasi Jaringan Periodontal

Fase regenerasi jaringan periodontal membutuhkan vaskularisasi yang baik sehingga dapat memberikan nutrisi bagi sel-sel agar dapat melakukan regenerasi.<sup>28</sup> Sel progenitor yang telah terstimulasi merupakan hal yang penting pada regenerasi jaringan periodontal karena dapat mengisi defek atau kerusakan. Dalam regenerasi jaringan periodontal, faktor pertumbuhan mempunyai peranan yang penting karena bertindak sebagai pengatur migrasi, perlekatan, proliferasi,

dan diferensiasi sel progenitor periodontal. Beberapa faktor pertumbuhan yang berperan dalam regenerasi jaringan periodontal secara *in vitro* yaitu *platelet-derived growth factor* (PDGF) dan *transforming growth factor-β* (TGF-β).<sup>29</sup>

Terdapat beberapa proses pada regenerasi jaringan periodontal yang bertujuan untuk mengembalikan kembali jaringan periodontal yang mengalami luka, yaitu :

**a. *Regeneration***

Istilah *regeneration* digunakan untuk menunjukkan adanya penyembuhan jaringan periodontal yang ditandai dengan terbentuknya perlekatan baru atau sementum baru, tulang alveolar, dan ligamen periodontal yang rusak. Tahap ini ditandai dengan epitel pada gingiva akan digantikan oleh epitel yang baru dan jaringan ikat serta ligamen periodontal akan digantikan oleh jaringan ikat yang merupakan prekursor terhadap keduanya. Tahap ini juga ditandai dengan pembentukan kembali tulang alveolar dan sementum berasal dari osteoblas dan sementoblas yang berkembang dari jaringan ikat yang belum mengalami proses diferensiasi. Proses regenerasi ini akan membentuk kembali jaringan yang sebelumnya rusak menjadi jaringan yang fungsional.<sup>39,40</sup>

**b. *Repair***

Proses *repair* merupakan proses pergantian jaringan yang rusak dengan jaringan yang baru. Proses ini juga disebut dengan penyembuhan dengan jaringan parut dan ditandai dengan kerusakan tulang berhenti, tetapi kerusakan pada perlekatan gingiva dan ketinggian tulang alveolar tetap. Perlekatan gingiva baik sebagian maupun seluruhnya pada permukaan akar dapat terjadi jika dilakukan tindakan khusus atau menggunakan material khusus. Jaringan dikatakan hanya mengalami proses *repair* jika hasil dari perawatan atau tindakan yang telah dilakukan mengalami kegagalan. Contoh dari tahapan ini yaitu berkurangnya kedalaman probing pada poket supraboni setelah dilakukan perawatan, pembentukan *long junctional epithelium*, adesi jaringan ikat baru, dan ankilosis. Proses ini dapat dikatakan

gagal jika kurangnya kontrol terhadap infeksi, tidak adekuatnya debridemen lesi, dan tidak adanya rencana perawatan lanjutan.<sup>39,40</sup>

**c. *Re-attachment***

Proses perlekatan kembali jaringan ikat ke permukaan akar sering disebut dengan *re-attachment*. Proses ini ditandai dengan perlekatan jaringan baru seperti perlekatan serat ligamen periodontal yang baru ke permukaan sementum baru dan epitel gingiva yang melekat kembali ke permukaan gigi karena sebelumnya perlekatan hilang disebabkan oleh penyakit periodontal.<sup>39,40</sup>

**2.2.2 Peran Kolagen Untuk Regenerasi Jaringan Periodontal**

Kolagen adalah protein utama yang paling banyak ditemukan di dalam tubuh manusia, berbentuk serat dan merupakan bagian penting dari jaringan ikat yang dibutuhkan untuk penyembuhan luka. Kolagen termasuk jaringan pengikat, yang tersusun atas fibril kolagen. Fibril kolagen terdiri atas sub unit polipeptida yang disebut tropokolagen yang terdiri atas tiga rantai  $\alpha$ -polipeptida yang saling silang (*berpilin* atau *triple helix*) dan membentuk bagian penting dari *Matrix Extracelullar* bersama dengan *glikosaminoglikan*, *proteoglikan*, *laminin*, *fibronektin*, *elastin*, dan komponen-komponenseluler. Peningkatan kolagen paralel dengan peningkatan ekspresi dari enzim yang berperan pada proses *remodelling matriks ekstraseluler*, khususnya *metalloproteinase matriks* (MMP).<sup>17</sup>

*Matriks ekstraseluler* pada ligamen periodontal terdiri dari dua komponen utama, yaitu serat dan substansi dasar. Komponen serat berperan dalam hal menjaga daya regang jaringan, sedangkan substansi dasar berfungsi untuk menahan kekuatan kompresi. Pada jaringan periodontal, dapat ditemukan kolagen bentuk fibril tipe I, III, IV, V, VI, dan XII, yang terbanyak adalah kolagen tipe I, terdapat di ligamen periodontal sekitar 80%, sedangkan kolagen tipe III yang berfungsi untuk kematangan jaringan ikat, jumlahnya kurang lebih 20% dari jumlah total kolagen. Kolagen memodulasi sel inflamasi dalam pembentukan *fibroblast* ke area luka yang tampak dengan peningkatan jumlah sintesis kolagen sepuluh jam setelah terbentuknya luka. Kepadatan kolagen dapat digunakan sebagai penanda awal pembentukan matriks dalam penyembuhan jaringan.

Kolagen dapat dihasilkan dari sisik ikan, sisik ikan mengandung kolagen tipe I dan memiliki potensi untuk menjadi bahan alternatif untuk penyembuhan jaringan. Salah satu limbah sisik ikan yakni sisik ikan kakap putih merupakan bahan alternatif yang tepat karena komposisinya terdiri dari *hidroksiapatit* (HA) dan kolagen. Kandungan *Hidroksiapatit* yang terdapat di dalam sisik ikan dapat dipisahkan dari kolagen sehingga menghasilkan *hidroksiapatit* murni yang dapat digunakan sebagai bahan *bone graft* yang memiliki sifat osteokonduksi sehingga dapat dipakai dalam dunia kedokteran gigi.<sup>25</sup>

## 2.3 Ikan Barramundi

### 2.3.1 Klasifikasi Ikan Barramundi

Gambar 2. 3 Ikan Barramundi (*Lates calcarifer*)



<b>Kingdom</b>	: <i>Animalia</i>
<b>Filum</b>	: <i>Chordata</i>
<b>Sub Filum</b>	: <i>Vertebrata</i>
<b>Kelas</b>	: <i>Pisces</i>
<b>Ordo</b>	: <i>Percomorphi</i>
<b>Famili</b>	: <i>Centropomidae</i>

**Genus** : *Lates*

**Spesies** : *Lates calcarifer*

Ikan kakap putih mempunyai morfologi berupa bentuk yang memanjang, kepala lancip di bagian atas (dahi), batang sirip ekor lebar dengan bentuk yang membulat, mulut lebar, di bagian atas penutup insang terdapat lubang telinga bergerigi, sirip anal bulat, dan tidak mempunyai gigi taring. Operkulum bagian tepi bawah terbentuk dari tulang keras dengan ukuran sirip dorsal terdiri dari 7-9 jari-jari keras dan 10-11 jari-jari lemah. Ikan kakap putih mempunyai warna tubuh coklat zaitun atau hijau biru di bagian atas dengan sisi tubuh dan bagian perut berwarna perak. Pada sirip dan badan tidak ada corak berupa bintik.<sup>36,37</sup>

### **2.3.2 Kandungan Gizi dan Manfaat Ikan Barramundi**

Ikan kakap putih atau Barramundi merupakan ikan konsumsi yang mempunyai berbagai kandungan gizi dan manfaat. Ikan ini mengandung protein sebesar 22,74 gram dalam 100 gram ikan kakap putih. Kandungan protein dengan jumlah kalori yang rendah pada ikan kakap putih bermanfaat bagi orang yang sedang melakukan diet dan menjaga bentuk tubuh. Kandungan lemak yang dimiliki oleh ikan kakap putih yaitu sebesar 5% dan termasuk lemak tak jenuh sehingga bermanfaat dalam menjaga kesehatan jantung. Ikan kakap putih juga memiliki kandungan omega-3 yang berfungsi dalam menurunkan risiko penyakit jantung dan membantu menstabilkan kadar kolesterol tubuh.<sup>38,39</sup>

Sisik ikan Barramundi menyumbang sekitar 10-12% dari berat keseluruhan ikan dan mengandung kolagen yang cukup tinggi. Beberapa studi menunjukkan bahwa kolagen dari kulit ikan Barramundi yang diekstrak menggunakan ekstraksi asam dan enzim dapat menghasilkan kolagen sebesar 15.8% dan 44%.<sup>40</sup>

### **2.3.3 Peran Sisik Ikan Untuk Penyembuhan Luka**

Sisik ikan dapat digunakan untuk menyembuhkan luka dan perbaikan jaringan,<sup>19</sup> karena limbah sisik ikan dapat dimanfaatkan sebagai bahan baku pembuatan kolagen, yang dapat memfasilitasi perlekatan dan proliferasi sel pada membrane serta merangsang regenerasi jaringan dan perlekatan yang dapat ditemukan pada sisik ikan yaitu kolagen tipe I.<sup>20</sup> Kolagen adalah komponen utama

lapisan kulit dermis (bagian bawah epidermis). Pada dasarnya kolagen adalah senyawa protein rantai Panjang yang tersusun atas asam *amino alanin, arginin, lisin, glisin, prolin, serta hiroksiprolin*.

Kolagen dari limbah perikanan dan kelautan memiliki berbagai keunggulan dibandingkan kolagen yang diperoleh dari limbah peternakan (unggas). Keunggulan kolagen dari limbah perikanan tersebut diantara bebas dari penyakit unggas dan mamalia seperti sapi gila dan flu burung. Kandungan kolagen dari limbah perikanan cukup tinggi.<sup>20</sup>

Kolagen yang berasal dari sisik ikan mempunyai ketahanan terhadap kerusakan fisik dan kimia karena mampu hidup pada berbagai suhu dan tekanan. Kolagen yang berasal dari sisik ikan kakap putih atau barramundi sendiri mempunyai kandungan kolagen dengan struktur yang lebih stabil dan sulit mengalami degradasi, permukaan yang poros, dan mempunyai *tensile strength* cukup baik.<sup>15</sup>

Pada sisik ikan sendiri, kolagen yang dapat ditemukan yaitu kolagen tipe I. Kolagen tipe I dan nanofiber akan meningkatkan kelangsungan

Pada sisik ikan sendiri, kolagen yang dapat ditemukan yaitu kolagen tipe I. Kolagen tipe I dan nanofibers akan meningkatkan kelangsungan hidup dari *Human Derma Fibroblas (HDFs)*. HDFs ini berperan sebagai matriks protein ekstraselular dengan meningkatkan proliferasi sel sehingga dapat mempengaruhi fisiologis dan morfologi sel secara langsung.<sup>12</sup> Pada proses penyembuhan luka, sisik ikan yang mengandung kolagen akan membantu dalam proses angiogenesis sehingga kolagen ini berperan dalam menyediakan vaskularisasi dan nutrisi yang cukup.<sup>39</sup>

## **2.4 Makrofag**

Makrofag merupakan sel mononuklear yang berperan dalam sistem pertahanan. Pada fase awal inflamasi terjadi peningkatan sel makrofag yang disebut sel fagosit, karena berfungsi untuk mengeliminasi patogen asing. Makrofag sebagai fagositosis mikroorganisme patologis dan membersihkan jaringan nekrotik, sehingga pada fase ini jumlah makrofag meningkat. Jumlah makrofag yang tinggi menunjukkan adanya fagositosis yang banyak terhadap bakteri sehingga pembersihan luka berjalan lebih cepat. Infiltrasi makrofag akan



dipicu oleh limfosit. Limfosit akan berperan dalam pelepasan limfokin yang mempengaruhi progress inflamasi. Limfokin akan membantu agregasi dan kemotaksis makrofag ke tempat inflamasi saat penyembuhan luka.<sup>29</sup>

Pada proses penyembuhan luka, makrofag mempunyai peranan yang penting. Saat proses radang kronik, monosit memasuki jaringan dan berdiferensiasi menjadi sel makrofag yang akan memfagositosis jaringan rusak termasuk PMN yang telah mati. Fungsi makrofag disamping fagositosis adalah mensintesis kolagen, membentuk jaringan granulasi dan berperan pada re-epitelisasi, dan membentuk pembuluh kapiler baru atau angiogenesis.<sup>30</sup>