

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

**SKRIPSI**

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



**A. ARIGOH ASJAD**

**J011201053**

**DEPARTEMEN PERIODONSIA  
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2023**

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

**SKRIPSI**

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

**A. ARIGOH ASJAD**

**J011201053**

**DEPARTEMEN PERIODONSIA  
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2023**

**LEMBAR PENGESAHAN**

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

Oleh : A. Arigoh Asjad/J011201053

**Telah Diperiksa dan Disahkan  
Pada Tanggal 4 Desember 2023**

Oleh:

Pembimbing



**Prof. Dr. drg. Hasanuddin Thahir. M.S., Sp. Perio (K)**  
NIP. 19581110 198609 1 002

Mengetahui,

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi  
Universitas Hasanuddin



**drg. Irfan Sugianto, M.Med.Ed., Ph.D.**  
NIP. 19810215 200801 1 009

## SURAT PERNYATAAN

Dengan ini menyatakan mahasiswa yang tercantum di bawah ini:

Nama : A. Arigoh Asjad

NIM : J011201053

Judul : Efektivitas Gel Kolagen Sisik Barramundi (*Lates calcarifer*) Terhadap Jumlah Neutrofil Pada *Rattus norvegicus* 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, 4 Desember 2023

Koordinator Perpustakaan FKG Unhas



Amiruddin, S.Sos  
NIP. 19661121 199201 1 003

## PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : A. Arigoh Asjad

NIM : J011201053

Menyatakan bahwa skripsi dengan judul "**Efektivitas Gel Kolagen Sisik Barramundi (*Lates calcarifer*) Terhadap Jumlah Neutrofil 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, 4 Desember 2023



A. Arigoh Asjad  
J011201053

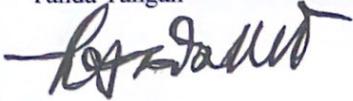
## HALAMAN PERSETUJUAN SKRIPSI PEMBIMBING

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 Neutrofil Pada *Rattus novergicus* Sebagai Marker Remodeling  
Pasca Induksi Periodontitis

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

## **MOTTO**

“Di manapun kamu berada, jadilah jiwa dari tempat itu”

-Jalaluddin Rumi-

“Dunia akan selalu memberi sesuatu bagi siapa yang ingin cari tahu”

-A Arigoh Asjad-

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Efektivitas Gel Kolagen Sisik Barramundi (*Lates calcarifer*) Terhadap Jumlah Neutrofil Pada *Rattus novergicus* Sebagai Marker *Remodeling* Pasca Induksi Periodontitis”. Skripsi ini dibuat sebagai salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Kedokteran Gigi di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini tidak dapat terselesaikan dengan baik tanpa adanya bantuan, dorongan, dan motivasi dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. **drg. Irfan Sugianto, M.Med.Ed., Ph.D.**, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin yang telah memberikan motivasi kepada seluruh mahasiswa dalam menyelesaikan skripsi tepat waktu.
2. **Prof. Dr. drg. Hasanuddin Thahir, M.S., Sp.Perio(K)** selaku pembimbing skripsi yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran, untuk memberikan bimbingan motivasi, petunjuk, dan saran kepada penulis sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik dan berjalan dengan lancar.
3. **drg. Supiaty, M.Kes.**, dan **Dr. drg. Arni Irawaty Djais, Sp.Perio(K)**., selaku penguji skripsi yang telah memberikan saran dan masukan pada saat ujian seminar proposal hingga seminar hasil.
4. **drg. Erni Marlina, Sp.PM(K), Ph.D.**, selaku dosen Penasehat Akademik yang telah memberikan bimbingan, perhatian, nasehat, serta dukungan selama perkuliahan.

5. Kedua orang tua penulis, **Ir. A Nurhani Ma'mur, MP.**, dan **(Alm.) Ir M Said, MM.**, yang selalu memberikan perhatian, dukungan, serta mendoakan penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
6. Teman seperjuangan dan residen pendamping penulis, **Endah Noor L, Cut Rahma S**, dan **drg. Adelia C**, yang telah memberikan bantuan, dukungan, dan motivasi kepada penulis.
7. Sahabat penulis sejak preklinik, **Lambe: Adinda Maharani, Andi Adelya Nurmadhani, Ulfia Ainil Syahrani, Andi Athalia Savitri, Aslam Mubarak, Erna Arminta Sutanto, Eser Suryanti Sambara, Faziah Syardilla Syah, Imam Ahmad Ramadhan, Joice Ingrid Imanuela Sitorus, Muh. Chaerul Gunawan, Muh. Ridzki Putra Pratama, Nur Fadilah Warapsari** serta partner penulis **Giatri Fadila** yang senantiasa memberikan dukungan, semangat, sebagai pendengar yang baik dalam menyelesaikan skripsi semoga kita semua kelak mencapai cita-cita yang kita inginkan.
8. Sahabat penulis, **RONZ 19: Fadhil, Oddang, Babay, Aby, Aiman, Assi, Bobby, Bagas, Bisma, Nugl, Dhelman, Emir, Raqil, Saki, Tipai, Raihan, Rafli Cotix, Akbar, Iqbal, Bombom, Ritz, Huda, Faran, Tongkel, Ragil, Appi Berakun** yang telah memberikan motivasi, dukungan, menjadi pelarian dan menemani penulis mengukir sejarah.
9. Teman-teman **ARTIKULACO**, yang telah memberikan motivasi dan dukungan kepada penulis.
10. Teman-teman angkatan **ARTIKULASI 2020** yang telah memberikan bantuan, dukungan, dan motivasi kepada penulis selama ini.

11. Seluruh dosen pengajar dan staf akademik, staf perpustakaan, serta semua pihak yang tidak bisa disebutkan satu-persatu, terima kasih telah membantu penulis dalam penyusunan skripsi ini.

Akhir kata dengan segenap kerendahan hati, penulis mengharapkan agar kiranya skripsi ini dapat memberikan informasi kepada para pembaca khususnya dalam bidang periodonsia kedokteran gigi.

Makassar, Desember 2023

Penulis

# Efektivitas Gel Kolagen Sisik Barramundi (*Lates Calcarifer*) Terhadap Jumlah Neutrofil Pada *Rattus Novergicus* Sebagai Marker *Remodeling* Pasca Induksi Periodontitis

Andi Arigoh Asjad<sup>1</sup>, Hasanuddin Thahir<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Departemen Periodonsia Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Hasanuddin, Indonesia

## Abstrak

**Pendahuluan :** Periodontitis adalah penyakit multifaktorial yang menyebabkan peradangan pada jaringan periodontal, periodontitis ini disebabkan oleh mikroorganisme patogen seperti *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia* serta *Fusobacterium nucleatum* yang menginfeksi jaringan pendukung gigi sehingga mengakibatkan terbentuknya periodontal poket, kerusakan progresif pada ligamen periodontal dan tulang alveolar. 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). Beberapa macam terapi *bone graft* di antaranya *autograft*, *allograft*, *xenograft*, dan *alloplastic*. Bahan dari *xenograft* yang biasa digunakan antara lain adalah kolagen tulang sapi dan babi. Namun, kekurangan kolagen tulang sapi sendiri adalah harga yang relatif mahal dan apabila tidak diproses dengan baik dapat menyebabkan transmisi penyakit. Kolagen sisik ikan barramundi (*Lates Calcarifer*) memiliki struktur kolagen yang lebih stabil dan sulit terdegradasi dengan permukaan yang berpori, kekuatan tarik yang cukup baik, dan juga sangat memiliki potensi untuk menjadi bahan alternatif untuk *bone graft*. Kolagen sendiri berperan dalam proses regenerasi jaringan periodontal dengan mempengaruhi sel radang yaitu neutrofil.

**Metode :** Jenis penelitian yang digunakan yaitu penelitian eksperimental laboratorium, dengan metode *post test only control group design* kemudian analisis data pada neutrofil menggunakan Uji *Kruskal Wallis* dan Uji *Dunn*.

**Hasil :** Pada penelitian ini didapatkan jumlah neutrofil yang lebih pada kelompok yang diterapi dengan kolagen *Lates calcarifer* dibanding kelompok tanpa perlakuan. Jumlah neutrofil pada kelompok kolagen memiliki perbedaan yang tidak signifikan dengan jumlah neutrofil pada kelompok yang diterapi dengan metronidazole ( $p=0.000$ ). Hal ini menunjukkan bahwa hasil terapi dengan kolagen *Lates calcarifer* pada periodontitis mampu menyerupai hasil terapi pada pengobatan pada umumnya. Sehingga, kolagen *Lates calcarifer* dapat dipertimbangkan untuk menjadi bahan terapi pada penyakit periodontitis.

**Kesimpulan :** Gel kolagen dari sisik barramundi (*Lates calcarifer*) efektif dalam menurunkan jumlah neutrofil pada regenerasi jaringan periodontal.

**Keywords :** Periodontitis, *Lates calcarifer*, Gel kolagen, Regenerasi jaringan periodontal.

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

Andi Arigoh Asjad<sup>1</sup>, Hasanuddin Thahir<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Dentistry, Hasanuddin University, Indonesia

<sup>2</sup>Department of Periodontics, Faculty of Dentistry, Hasanuddin University, Indonesia

## Abstract

**Introduction :** Periodontitis is a multifactorial disease that causes inflammation of the periodontal tissues, periodontitis is caused by pathogenic microorganisms such as *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia* and *Fusobacterium nucleatum* which infect the tooth supporting tissues resulting in the formation of periodontal pockets, progressive damage to the periodontal ligament and alveolar bone. Regeneration of periodontal tissue lost due to periodontitis is one of the goals of periodontal treatment. Regeneration procedures include soft tissue graft, bone graft, tooth root biomodification, Guided Tissue Regeneration (GTR). Several types of bone graft therapy include autograft, allograft, xenograft, and alloplastic. Commonly used xenograft materials include bovine and porcine bone collagen. However, the drawback of bovine bone collagen itself is that it is relatively expensive and if not processed properly, it can cause disease transmission. Barramundi fish scale collagen (*Lates calcarifer*) has a more stable and difficult to degrade collagen structure with a porous surface, good tensile strength, and also has great potential to be an alternative material for bonegraft. Collagen itself plays a role in the regeneration process of periodontal tissue by affecting inflammatory cells, namely neutrophils.

**Methods :** The type of research used is laboratory experimental research, with the post test only control group design method then analyzing data on neutrophils using the Kruskal Wallis Test and Dunn Test.

**Results :** In this study, it was found that the number of neutrophils was more in the group treated with *Lates calcarifer* collagen than the group without treatment. The number of neutrophils in the collagen group had an insignificant difference with the number of neutrophils in the group treated with metronidazole ( $p=0.000$ ). This shows that the results of therapy with *Lates calcarifer* collagen in periodontitis are able to resemble the results of therapy in general treatment. Thus, *Lates calcarifer* collagen can be considered as a therapeutic material for periodontitis.

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

**Keywords :** Periodontitis, *Lates calcarifer*, Collagen gel, Peridontal tissue regeneration.

## DAFTAR ISI

|  |              |
|--|--------------|
| <b>HALAMAN SAMPUL</b> .....                            | <b>I</b>     |
| <b>HALAMAN JUDUL</b> .....                             | <b>II</b>    |
| <b>LEMBAR PENGESAHAN</b> .....                         | <b>III</b>   |
| <b>SURAT PERNYATAAN</b> .....                          | <b>IV</b>    |
| <b>PERNYATAAN</b> .....                                | <b>V</b>     |
| <b>HALAMAN PERSETUJUAN SKRIPSI PEMBIMBING</b> .....    | <b>VI</b>    |
| <b>MOTTO</b> .....                                     | <b>VII</b>   |
| <b>KATA PENGANTAR</b> .....                            | <b>VIII</b>  |
| <b>Abstrak</b> .....                                   | <b>XI</b>    |
| <i>Abstract</i> .....                                  | <i>XII</i>   |
| <b>DAFTAR ISI</b> .....                                | <b>XIII</b>  |
| <b>DAFTAR GAMBAR</b> .....                             | <b>XVI</b>   |
| <b>DAFTAR TABEL</b> .....                              | <b>XVII</b>  |
| <b>DAFTAR DIAGRAM</b> .....                            | <b>XVIII</b> |
| <b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....                         | <b>1</b>     |
| 1.1 Latar Belakang.....                                | 1            |
| 1.2 Rumusan Masalah .....                              | 4            |
| 1.3 Tujuan Penulisan .....                             | 4            |
| <b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....                   | <b>5</b>     |
| 2.1 Periodontitis.....                                 | 5            |
| 2.1.1 Definisi Periodontitis .....                     | 5            |
| 2.1.2 Etiologi Periodontitis .....                     | 6            |
| 2.1.3 Patogenesis Periodontitis .....                  | 7            |
| 2.1.4 Klasifikasi Periodontitis.....                   | 10           |
| 2.1.5 Perbedaan Gingivitis dan Periodontitis.....      | 11           |
| 2.2 Regenerasi Periodontal.....                        | 19           |
| 2.2.1 Regenerasi.....                                  | 19           |
| 2.2.2 Repair.....                                      | 20           |
| 2.2.3 <i>New Attachment</i> atau Perlekatan baru ..... | 21           |

|  |   |           |
|--|---|-----------|
| 2.2.4                                    | Pengaruh Kolagen terhadap Regenerasi Periodontal..... | 21        |
| 2.3                                      | Kandungan Gizi dan Manfaat Ikan Barramundi .....      | 24        |
| 2.4.1                                    | Kandungan Gizi .....                                  | 24        |
| 2.4.2                                    | Manfaat .....   | 24        |
| 2.5                                      | Peran Sisik untuk Penyembuhan Luka .....              | 25        |
| <b>BAB III KERANGKA PENELITIAN .....</b> |   | <b>27</b> |
| 3.1                                      | Kerangka Teori.....                                   | 27        |
| 3.2.                                     | Kerangka Konsep .....                                 | 28        |
| 3.3                                      | Hipotesa Penelitian.....                              | 29        |
| <b>BAB IV METODE PENELITIAN.....</b>     |   | <b>30</b> |
| 4.1                                      | Rancangan Penelitian .....                            | 30        |
| 4.2                                      | Lokasi dan Waktu Penelitian.....                      | 30        |
| 4.2.1                                    | Lokasi Penelitian.....                                | 30        |
| 4.2.2                                    | Waktu Penelitian.....                                 | 30        |
| 4.3                                      | Subjek Penelitian .....                               | 30        |
| 4.3.1                                    | Kriteria Inklusi.....                                 | 30        |
| 4.3.2                                    | Kriteria Eksklusi .....                               | 30        |
| 4.3.3                                    | Kriteria <i>Drop-Out</i> .....                        | 31        |
| 4.3.4                                    | Jumlah Subjek Penelitian.....                         | 31        |
| 4.4                                      | Variabel Penelitian .....                             | 32        |
| 4.4.1                                    | Variabel Penelitian.....                              | 32        |
| 4.4.2                                    | Definisi Operasional .....                            | 32        |
| 4.5                                      | Alat dan Bahan Penelitian .....                       | 33        |
| 4.5.1                                    | Alat.....   | 33        |
| 4.5.2                                    | Bahan .....   | 33        |
| 4.6                                      | Prosedur Penelitian.....                              | 34        |
| 4.6.1                                    | Ekstraksi Kolagen Sisik Ikan Barramundi.....          | 34        |
| 4.6.2                                    | Pemeliharaan Hewan Coba.....                          | 37        |
| 4.6.3                                    | Perlakuan Hewan Coba.....                             | 38        |
| 4.6.4                                    | <i>Sacrified</i> Hewan Coba .....                     | 40        |
| 4.7                                      | Pembuatan Preparat dan Perhitungan Jumlah Sel .....   | 42        |

|   |  |           |
|---|--|-----------|
| 4.8   | Analisa Data .....                                   | 45        |
| 4.9   | Alur Penelitian.....                                 | 46        |
| <b>BAB V HASIL PENELITIAN &amp; PEMBAHASAN.....</b> |  | <b>47</b> |
| 5.1   | Jumlah Neutrofil berdasarkan Hasil Mikroskopik ..... | 47        |
| 5.2   | Analisis Data Jumlah Neutrofil .....                 | 48        |
| 5.2.1   | Uji Normalitas dan Homogenitas .....                 | 48        |
| 5.2.2   | Uji Beda dengan <i>Kruskal Wallis</i> .....          | 49        |
| <b>BAB VI PENUTUP .....</b>                         |  | <b>53</b> |
| 6.1   | Kesimpulan.....                                      | 53        |
| 6.2   | Saran.....   | 53        |
| <b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>                         |  | <b>54</b> |
| <b>LAMPIRAN.....</b>                                |  | <b>58</b> |

## DAFTAR GAMBAR

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Gambar 2. 1</b> Histologi dari Periodontitis.....                                 | <b>9</b>  |
| <b>Gambar 2. 2</b> Skema Regenerasi Periodontal .....                                | <b>20</b> |
| <b>Gambar 2. 3</b> Sintesa Jurnal .....  | <b>22</b> |
| <b>Gambar 2. 4</b> Ikan Baramundi Jantan dan Betina .....                            | <b>24</b> |
|  |           |
| <b>Gambar 4. 1</b> Sisik Ikan yang Telah Dibersihkan.....                            | <b>34</b> |
| <b>Gambar 4. 2</b> Penimbangan Sampel Sisik Ikan .....                               | <b>35</b> |
| <b>Gambar 4. 3</b> Perendaman Sisik Ikan dalam Laruran NaOH.....                     | <b>35</b> |
| <b>Gambar 4. 4</b> Perendaman Sisik Ikan dalam Larutan EDTA.....                     | <b>35</b> |
| <b>Gambar 4. 5</b> Perendaman Sisik Ikan dengan CH <sub>3</sub> COOH.....            | <b>36</b> |
| <b>Gambar 4. 6</b> Sampel di ekstrak dengan Akuades selama 3 Jam.....                | <b>36</b> |
| <b>Gambar 4. 7</b> Pembekuan Kolagen dan dikeringkan dengan <i>Freez Dryer</i> ..... | <b>37</b> |
| <b>Gambar 4. 8</b> Kolagen yang Sudah Jadi.....                                      | <b>37</b> |
| <b>Gambar 4. 9</b> Pengadaptasian Hewan Coba.....                                    | <b>38</b> |
| <b>Gambar 4. 10</b> Anestesi dengan Ketamine dan Xylazine .....                      | <b>38</b> |
| <b>Gambar 4. 11</b> Anestesi pada Paha Tikus secara Intramuskular.....               | <b>39</b> |
| <b>Gambar 4. 12</b> Induksi Bakteri <i>Poryphyromonas gingivalis</i> .....           | <b>39</b> |
| <b>Gambar 4. 13</b> Pemberian Gel Kolagen.....                                       | <b>40</b> |
| <b>Gambar 4. 14</b> Pemberian Gel Metronidazole .....                                | <b>40</b> |
| <b>Gambar 4. 15</b> <i>Sacrifed</i> Kelompok Uji.....                                | <b>41</b> |
| <b>Gambar 4. 16</b> <i>Sacrifed</i> Kelompok Kontrol Positif .....                   | <b>41</b> |
| <b>Gambar 4. 17</b> <i>Sacrifed</i> Kelompok Kontrol Negatif.....                    | <b>42</b> |
| <b>Gambar 4. 18</b> Pengambilan Sampel Hewan Coba.....                               | <b>42</b> |
| <b>Gambar 4. 19</b> Preparat Kelompok Kontrol Negatif.....                           | <b>43</b> |
| <b>Gambar 4. 20</b> Preparat Kelompok Kontrol Positif .....                          | <b>43</b> |
| <b>Gambar 4. 21</b> Preparat Kelompok Uji .....                                      | <b>43</b> |
| <b>Gambar 4. 22</b> Pengamatan Preparat Kelompok Uji .....                           | <b>44</b> |
| <b>Gambar 4. 23</b> Pengamatan Preparat Kelompok Kontrol Positif.....                | <b>44</b> |
| <b>Gambar 4. 24</b> Pengamatan Preparat Kelompok Kontrol Negatif.....                | <b>45</b> |

## **DAFTAR TABEL**

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabel 2. 1</b> Klasifikasi Ikan Barramundi .....                      | 23 |
| <b>Tabel 2. 2</b> Kandungan Gizi Ikan Barramundi .....                   | 24 |
| <b>Tabel 5. 1</b> Jumlah Neutrofil pada Setiap Kelompok Penelitian ..... | 47 |
| <b>Tabel 5. 2</b> Uji Normalitas dan Homogenitas Jumlah Neutrofil.....   | 48 |
| <b>Tabel 5. 3</b> Uji Beda terhadap Jumlah Neutrofil.....                | 49 |
| <b>Tabel 5. 4</b> Uji Post Hoc terhadap Jumlah Neutrofil .....           | 50 |

## DAFTAR DIAGRAM

|  |    |
|--|----|
| <b>Diagram 5. 1</b> Rerata Jumlah Neutrofil..... | 49 |
|--|----|

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Penyakit periodontal berhubungan dengan kesehatan masyarakat karena dapat terjadi pada semua kelompok usia yaitu anak-anak, remaja, dewasa serta lansia. Adapun penyakit periodontal diklasifikasikan menjadi dua kategori yaitu gingivitis dan periodontitis. Berdasarkan hasil RISKESDAS 2018 menunjukkan persentase kasus periodontitis di Indonesia sebesar 74,1% (KEMENKES,2018), hasil ini tentu saja perlu menjadi perhatian bagi pemerintah dalam upaya penurunan persentase kasus periodontitis di Indonesia.<sup>1</sup>

Periodontitis adalah penyakit multifaktorial yang menyebabkan peradangan pada jaringan periodontal, periodontitis ini disebabkan oleh mikroorganisme patogen seperti *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia* serta *Fusobacterium nucleatum* yang menginfeksi jaringan pendukung gigi sehingga mengakibatkan terbentuknya periodontal poket, kerusakan progresif pada ligamen periodontal dan tulang alveolar.<sup>2,3</sup>

Penyakit periodontal perlu segera dilakukan perawatan, apabila tidak segera dilakukan perawatan maka dapat mempengaruhi fungsi bicara, fungsi pengunyahan, fungsi estetik, dan dapat menjadi penyebab kematian. 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)*.<sup>4</sup> Beberapa macam terapi *bone graft* di antaranya *autograft*, *allograft*, *xenograft*, dan *alloplastic*. *Autograft* adalah cangkok tulang yang dibuat dari tulang pasien sendiri. *Allograft* adalah cangkok tulang yang dibuat dari spesies yang sama dengan donor. *Xenograft* disisi lain berasal dari donor dari berbagai spesies.<sup>4</sup>

Bahan dari *xenograft* yang biasa digunakan antara lain adalah kolagen tulang sapi dan babi. Namun, kekurangan kolagen tulang sapi sendiri adalah harga yang relatif mahal dan apabila tidak diproses dengan baik dapat menyebabkan

transmisi penyakit. Penggunaan tulang babi tidak dibenarkan bagi pemeluk agama Islam dan Yahudi, sedangkan penggunaan tulang dan kulit sapi menjadi persoalan tersendiri bagi pemeluk agama Hindu. Oleh karena itu, alternatif kolagen yang bersumber dari ikan saat ini sedang di kembangkan.<sup>4</sup>

Limbah dari pengolahan perikanan diketahui mencapai 75% dari total berat ikan. Limbah tersebut berupa tulang, kulit, dan sisik ikan yang dianggap sebagai bahan bernilai rendah. Pengolahan limbah perikanan diharapkan dapat mengurangi volume limbah sekaligus memberikan nilai tambah pada produk yang dihasilkan. Kolagen merupakan salah satu bahan yang terkandung dalam limbah perikanan yang prospektif untuk dikembangkan. Lebih dari 30% limbah perikanan seperti tersebut di atas sangat kaya akan kolagen, yang dapat menjadi alternatif sumber kolagen yang lebih baik.<sup>4</sup>

Ikan barramundi (*Lates Calcarifer*) merupakan salah satu jenis ikan porsi konsumsi di Indonesia yang limbahnya dapat dimanfaatkan sebagai sumber kolagen. Ikan kakap adalah salah satu komoditas unggulan perikanan yang diprioritaskan untuk diekspor. Menurut data KKP, produksi ikan kakap pada 2017 sebesar 25.051 ton, naik signifikan dari angka produksi tahun sebelumnya yang hanya bekisar 5.544 ton. Dari total produksi ikan kakap, 90% diantaranya merupakan jenis kakap putih. Sedangkan secara nilai, produksi ikan kakap pada 2016 telah mencapai Rp 380 miliar kemudian naik menjadi Rp 1,7 triliun pada 2017. Pada 2016, sebanyak 78% produksi kakap nasional Indonesia sebagai negara maritim memiliki potensi yang besar untuk mengembangkan kolagen ikan. Beberapa balai riset yang telah mengkaji dan mengembangkan usaha pembenihan ikan kakap putih di Indonesia, yaitu Balai Besar Perikanan Budidaya Laut Lampung, Balai Perikanan Budidaya Laut Batam, Balai Besar Riset Budidaya Laut dan Penyuluhan Perikanan (BBRBLPP) Gondol Bali, Balai Perikanan Budidaya Laut Ambon dan Balai Perikanan Budidaya Air Payau Takalar Sulawesi Selatan. Bahkan pemerintah melalui Kementerian Kelautan dan Perikanan (KKP) telah menetapkan Kabupaten Pinrang dan Maros sebagai kawasan pengembangan budidaya berbasis kawasan dengan komoditas ikan kakap putih. Ditjen Perikanan Budidaya sepanjang tahun 2018-2019 telah menyalurkan 1,08 juta ekor benih ikan

kakap putih kepada kelompok pembudidaya ikan (Pokdakan) di Kabupaten Pinrang dan 384 ribu ekor kepada Pokdakan di Kabupaten Maros untuk dikembangkan pada tambak seluas 1.068 ha dan 300 ha.<sup>5,6</sup>

Ikan kakap putih juga banyak terdapat di negara yang berwilayah tropis dan sub tropis yang meliputi daerah sebelah Barat Laut Pasifik dan Laut India. Di Indonesia ikan kakap putih dijumpai di perairan pantai, tambak air payau, dan muara sungai yang penyebarannya merata hampir di seluruh Indonesia.<sup>5,6</sup>

Menurut penelitian yang telah dilakukan oleh Sankar *et al* 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>5,6</sup>

Kolagen sisik ikan barramundi (*Lates Calcarifer*) memiliki struktur kolagen yang lebih stabil dan sulit terdegradasi dengan permukaan yang berpori, kekuatan tarik yang cukup baik, dan juga sangat memiliki potensi untuk menjadi bahan alternatif untuk *bonegraft*. Selain itu, tidak adanya masalah yang menyangkut kepercayaan agama tertentu.<sup>7</sup>

Kolagen juga mempunyai aktivitas biologis seperti berperan pada pembentukan koagulum, kemotaksis dan mengaktifkan neutrofil dan sel-sel fibroblas ligamen periodontal dan gingiva, serta mempunyai imunogenesis yang rendah. Neutrofil merupakan sel pertama yang dilepaskan saat terjadi luka. Neutrofil berperan penting dalam memfagositosis dan mensekresi protease yang dapat membunuh bakteri disekitar jaringan yang terluka. Pada awal setelah terjadi perlukaan, sel neutrofil merupakan pertahanan seluler pertama yang jumlahnya meningkat. Makrofag akan meneruskan memfagositosis benda asing yang tidak terfagositosis oleh sel neutrofil. Setelah fase inflamasi dilanjutkan dengan fase proliferasi, fase ini dapat terjadi sekitar hari ke-4 sampai hari ke-10, dan tujuan utama pada fase ini untuk penutupan luka yang dibentuk dari proliferasi fibroblas, sintesis kolagen, dan fibronektin yang akan membentuk basis dari matriks jaringan

ikat baru sehingga dapat menutup jaringan yang terluka.<sup>8</sup>

Oleh karena itu, timbul gagasan untuk melakukan penelitian pada sisik ikan barramundi karena dapat dijadikan sebagai bahan alternatif pengganti gel metrodinazole.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, karena tingginya kasus periodontitis dan diperlukannya penanganan sehingga penggunaan bahan alternatif dapat dijadikan sebagai perawatan periodontitis. Dengan demikian rumusan pada penelitian ini yaitu apakah terdapat efek pemberian gel kolagen sisik Barramundi (*Lates calcarifer*) terhadap jumlah neutrofil pada *Rattus novergicus* pasca induksi periodontitis?

## **1.3 Tujuan Penulisan**

Tujuan dari penelitian ini, antara lain

1. Mengetahui pengaruh aplikasi gel kolagen sisik Barramundi (*Lates calcarifer*) terhadap jumlah neutrofil pada *Rattus novergicus* pasca induksi periodontitis.
2. Mengetahui perbandingan keefektivan antara gel kolagen Barramundi (*Lates calcarifer*) dan gel metrodinazole terhadap penurunan jumlah neutrofil.

## **1.4 Manfaat Penulisan**

Manfaat dari penelitian ini, antara lain

1. Bagi penulis, diharapkan dapat menambah pengetahuan mengenai jumlah neutrophil terhadap pemberian ekstrak kolagen sisik ikan barramundi (*Lates calcarifer*).
2. Diharapkan dapat menjadi bahan referensi bagi yang ingin melakukan penelitian dan memperluas pengetahuan tentang manfaat gel sisik Barramundi (*Lates calcarifer*).
3. Sebagai bahan alternatif terapi periodontitis yang bersumber dari bahan alam

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Periodontitis**

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

Periodontitis merupakan masalah kesehatan masyarakat dengan angka prevalensi yang tinggi menurut *World Health Organization* (WHO) yaitu mencapai 10-15 % dari populasi dunia. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Republik Indonesia Melaporkan bahwa presentase periodontitis mencapai 74,1%. Periodontitis dapat juga menyebabkan kehilangan gigi geligi. Sehingga akan mempengaruhi fungsi pengunyahan, estetik, serta disfungsi mastikasi. Hal ini akan berdampak terhadap meningkatnya biaya perawatan dental dan mengganggu kualitas hidup seseorang.<sup>9</sup>

Periodontitis adalah penyakit inflamasi multifaktorial kronis yang berhubungan dengan akumulasi plak gigi (yang disebut sebagai *biofilm* gigi), dan ditandai dengan kerusakan progresif dari aparatus pendukung gigi, termasuk ligamen periodontal dan tulang alveolar. Penyakit ini melibatkan interaksi dinamis yang kompleks antara bakteri patogen spesifik, respon imun inang yang merusak, dan faktor lingkungan seperti merokok. Gambaran umum periodontitis termasuk peradangan gingiva, kehilangan perlekatan klinis, bukti radiografi dari kehilangan tulang alveolar, situs dengan kedalaman probing yang dalam, mobilitas, perdarahan saat probing dan migrasi patologis.<sup>10</sup>

Pasien dengan periodontitis seringkali tidak menunjukkan gejala. Kalaupun ada, tanda dan gejala fisiknya tidak spesifik. Hal itu termasuk gusi bengkak yang dekomresi, gusi berubah warna, gusi lunak, gusi berdarah (spontan atau setelah menyikat gigi atau *flossing*), penampakan gigi yang panjang (karena gusi menyusut), peningkatan jarak antar gigi, nanah antara gigi dan gusi, gigi lepas, perubahan sensasi gigi ketika menggigit karena peningkatan mobilitas gigi, rasa tidak enak, dan halitosis (karena infeksi anaerob). Pasien dengan periodontitis yang mengalami nyeri mulut spontan atau nyeri saat mengunyah umumnya telah mengalami komplikasi dari periodontitis, termasuk abses dan lesi tulang alveolar

dan mukosa oral lainnya. Diagnosis klinis periodontitis memerlukan evaluasi oleh pemeriksa terlatih berupa adanya bukti peradangan gingiva, hilangnya jaringan ikat di sekitar gigi yang diperiksa dengan pemeriksaan periodontal (periodontal probe), dan keropos tulang yang terdeteksi oleh radiografi.<sup>3</sup>

### **2.1.2 Etiologi Periodontitis**

Periodontitis disebabkan oleh bakteri yang merupakan penyakit infeksi pada jaringan penyangga gigi. Periodontitis juga menyebabkan kerusakan tulang alveolar, ligamen periodontal, sehingga membentuk poket, menyebabkan resesi atau keduanya.<sup>4</sup> Penyakit periodontal sendiri memiliki etiologi dan patogenesis yang multifaktorial, adanya bakteri patogen yang berperan tidak cukup menyebabkan terjadinya kelainan.<sup>7</sup>

Periodontitis kronis disebabkan oleh bakteri gram negatif, bakteri anaerob dan bakteri mikroaerofilik yang terdapat pada daerah subgingiva dan menyebabkan adanya prostaglandin proinflamasi dan sitokin yang mengakibatkan terjadinya kerusakan pada jaringan periodontal.<sup>8</sup> Bakteri patogen yang dapat menjadi penyebab terjadinya penyakit periodontal seperti *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola*, dan *Tannerella forsythia* dapat mengakibatkan terjadinya inflamasi pada jaringan periodontal.<sup>9,10</sup>

Bakteri plak merupakan penyebab primer dari penyakit periodontal. Hasil dari produk bakteri dapat mengubah metabolisme dan menghambat pertumbuhan dari jaringan sel inang. Sistem imun melibatkan interaksi yang kompleks antara molekul regulasi dan sel. Kerusakan jaringan diakibatkan oleh produk-produk dari bakteri. 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 imunoinflamasi inang dan mengganggu mekanisme inang dalam pembersihan bakteri. Ketika bakteri menginfeksi *dental pulp*, terjadi penghancuran jaringan lunak yang disebabkan teraktivasi 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. Faktor-faktor lingkungan dan genetik serta faktor risiko yang didapat seperti diabetes mellitus dan paparan tembakau juga mempercepat proses inflamasi pada periodontitis. Meskipun yang mengawali periodontitis adalah bakteri, faktor-faktor risiko ini mempengaruhi tingkat keparahan periodontitis.<sup>4</sup>

### 2.1.3 Patogenesis Periodontitis

Pembentukan *biofilm* bakteri memulai inflamasi gingiva. Namun, inisiasi dan progresi periodontitis bergantung pada perubahan ekologi disbiotik pada mikrobioma sebagai respons terhadap nutrisi dari produk inflamasi gingiva dan kerusakan jaringan serta mekanisme anti-bakteri yang berupaya menahan tantangan mikroba di area sulkus gingiva setelah peradangan dimulai. Hal ini mengarah pada aktivasi beberapa jalur molekuler utama, yang pada akhirnya mengaktifkan proteinase yang berasal dari inang yang memungkinkan hilangnya serat ligamen periodontal marginal, migrasi apikal dari *junctional epithelium*, dan memungkinkan penyebaran *biofilm* bakteri ke apikal di sepanjang permukaan akar. Oleh karena itu, gambaran utama periodontitis meliputi hilangnya dukungan jaringan periodontal, yang dimanifestasikan melalui kehilangan perlekatan klinis dan kehilangan tulang alveolar yang dinilai secara radiografis, adanya poket periodontal, dan perdarahan gingiva.<sup>13</sup>

Neutrofil merupakan pertahanan awal saat terjadinya inflamasi yang menyebabkan peningkatan pada jumlah neutrofil. Peranan neutrofil sangat penting dalam mekanisme pertahanan terhadap infeksi bakterial. Neutrofil merupakan fagosit utama terhadap bakteri ekstraseluler dalam sistem pertahanan tubuh. Peningkatan neutrofil, terjadi karena adanya peradangan yang disebabkan oleh infeksi bakteri. Neutrofil polimorfonuklear merupakan sel pertama yang muncul dalam jumlah besar pada jam pertama terjadinya peradangan. Hal ini disebabkan karena neutrofil terdapat dalam jumlah banyak dalam sirkulasi darah dan juga adanya mobilitasnya yang tinggi. Selain itu, pada awal reaksi radang yang telah aktif, neutrofil merupakan faktor yang mempengaruhi. Dengan proses yang disebut

fagositosis, neutrofil memiliki kemampuan untuk bergerak aktif seperti amoeba dan mampu menelan berbagai zat. Proses fagositosis dibantu oleh zat-zat opsonin tertentu yang membuatnya lebih mudah dimasukkan oleh leukosit dan melapisi obyek untuk dicernakan. Mekanisme terjadinya pertahanan tubuh untuk melawan bakteri pada plak gigi dan yang terdapat pada *epithelium junctional* dan sulkus gingiva adalah ketika neutrofil mengeluarkan enzim lisosom dan granulasi seperti lisozim, elastase, kolagenase, myeloperoksidase selama terjadi fagositosis atau setelah nekrosis sehingga menyebabkan kerusakan jaringan sekitar.<sup>3</sup>

Penyakit periodontal akan diawali dari perlekatan bakteri yang berlebih dan menimbulkan akumulasi plak. Akumulasi plak akan menyebabkan inflamasi. Inflamasi gingiva merupakan perubahan patologis pada gingiva yang berhubungan dengan adanya mikroorganisme pada sulkus gingiva.<sup>11</sup>

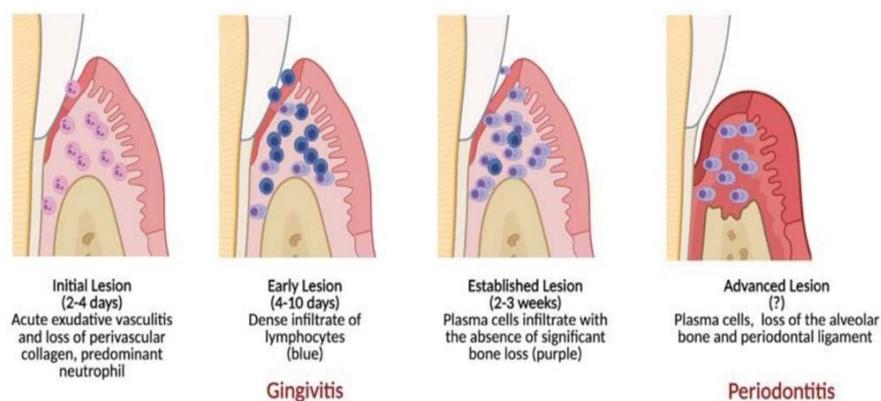
Tahap *initial lesion*, tahap ini ditandai dengan respon inflamasi eksudatif akut, peningkatan aliran cairan gingiva, dan migrasi neutrofil dari pembuluh darah pleksus subgingiva yang terletak di jaringan ikat gingiva ke sulkus gingiva. Perubahan matriks jaringan ikat yang terletak di sebelah pembuluh menghasilkan akumulasi fibrin di daerah tersebut. Lesi awal terlihat dalam waktu empat hari setelah inisiasi akumulasi plak. Ada penghancuran 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>12</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 lesi 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, fibroblas lokal mengalami 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>12</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 reversibel 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>12</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, ligamen periodontal, dan tulang alveolar yang mengakibatkan kerusakan dan pada akhirnya dapat menyebabkan kehilangan gigi.<sup>12</sup>



**Gambar 2. 1 Histologi dari Periodontitis**

#### **2.1.4 Klasifikasi Periodontitis**

Berdasarkan *World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-implant Diseases and Conditions 2017*, yang dibuat untuk memperbarui klasifikasi penyakit periodontal tahun 1999, terutama untuk menyelaraskan skema klasifikasi untuk pemahaman terkini tentang penyakit dan kondisi periodontal dan peri-implan. Adapun hal-hal yang diperbarui, meliputi:

1. Karakterisasi kesehatan periodontal dan peradangan gingiva pada periodonsium yang berkurang setelah melakukan perawatan periodontitis dan berhasil.
2. Sesuai dengan perkembangan patofisiologi, maka bentuk periodontitis terbaru yang teridentifikasi, yaitu:
  - a) *Necrotizing periodontitis*
  - b) Periodontitis sebagai manifestasi penyakit sistemik
  - c) Periodontitis
3. Bentuk penyakit yang sebelumnya dikenal sebagai “kronis” dan “agresif” dikelompokkan menjadi kategori tunggal yaitu “periodontitis”.
4. Kerangka klasifikasi baru untuk periodontitis ditetapkan dan dikarakterisasi lebih lanjut berdasarkan sistem pementasan dan penilaian multidimensi yang dapat diadaptasi dari waktu ke waktusaat bukti baru muncul.
5. Tujuan penilaian pasien periodontitis
  - a) Mengklasifikasikan tingkat keparahan dan keluasan berdasarkan tingkat kerusakan jaringan yang dapat diukur yang disebabkan oleh periodontitis.
  - b) Mengkaji faktor-faktor spesifik yang dapat menentukan kompleksitas pengendalian penyakit saat ini dan pengelolaan fungsi jangka panjang dan estetik gigi pasien.
6. Tujuan penilaian pasien periodontitis
  - a) Untuk memperkirakan risiko perkembangan periodontitis dimasa depan dan respon terhadap prinsip terapi standar, untuk memandu intensitas terapi dan pemantauan.
  - b) Untuk memperkirakan potensi dampak kesehatan dari periodontitis

pada penyakit sistemik dan sebaliknya, untuk memandu pemantauan sistemik dan koterapi dengan rekan medis.

Skema klasifikasi baru untuk implan gigi dikembangkan oleh loka karya, termasuk kesehatan peri-implan, mukositis peri-implan, peri-implantitis, dan defisiensi jaringan lunak dan keras peri-implan.

### **2.1.5 Perbedaan Gingivitis dan Periodontitis**

Gingivitis merupakan proses inflamasi yang mengenai jaringan lunak yang mengelilingi gigi tanpa adanya kehilangan perlekatan epitel penyatu sehingga perlekatannya belum mengalami perubahan. Gingivitis sering kali tidak menimbulkan rasa sakit dan jarang diketahui oleh penderitanya. Gambaran klinis gingivitis adalah munculnya warna kemerahan pada margin gingiva muncul sebagian dari agregasi dan pembesaran pembuluh darah di jaringan ikat subepitelial dan hilangnya keratinisasi permukaan gingiva, terjadinya pembengkakan dan hilangnya tekstur gingiva bebas yang mengindikasikan hilangnya jaringan ikat fibrosa dan semi likuiditas zat interfibrilar, secara individual dan kolektif, gejala klinis gingivitis kronis agak kabur, dan biasanya tidak menyakitkan, disertai pendarahan biasanya dipicu karena margin gingiva dikenai instrumen tumpul seperti saat menyikat gigi.<sup>39</sup>

Periodontitis adalah “suatu penyakit inflamasi pada jaringan penyokong gigi yang disebabkan oleh mikroorganisme spesifik, mengakibatkan kerusakan progresif pada ligamen 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. Gambaran radiograf menunjukkan adanya kehilangan tinggi dan densitas tulang alveolar sehingga terjadi peningkatan kedalaman *probing*, resesi, atau keduanya. Pada beberapa kasus, resesi gingiva marginal dapat menyertai *attachment loss*, yang menyembunyikan perkembangan penyakit apabila hanya dilakukan pengukuran kedalaman poket tanpa dilakukan pengukuran tingkat perlekatan klinis.<sup>40</sup>

Tanda klinis periodontitis seperti perubahan warna, kontur dan konsistensi serta pendarahan pada saat *probing*, tidak selalu menjadi indikator positif terjadinya

*attachment loss*. Namun, timbulnya pendarahan yang berkelanjutan pada saat *probing* dalam pemeriksaan yang berulang telah menjadi suatu indikator yang terpercaya terhadap adanya inflamasi dan potensi terjadinya *attachment loss* pada daerah yang berdarah.<sup>40</sup>

### **2.1.6 Proses Penyembuhan Luka pasca Periodontitis**

Proses penyembuhan luka pada rongga mulut merupakan proses yang unik di mana proses tersebut terjadi pada lingkungan rongga mulut yang dipenuhi saliva yang mengandung sejumlah besar mikroorganisme. Penyembuhan luka dapat berhasil dengan baik apabila setiap fase penyembuhan yang terdiri dari fase hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan *remodeling* dilalui dengan baik. Fase inflamasi dari penyembuhan luka merupakan fase yang penting karena pada fase ini terjadi infiltrasi neutrofil ke arah luka yang berfungsi menghilangkan mikroorganisme dan mencegah kontaminasi mikroorganisme menjadi kolonisasi dan selanjutnya menjadi infeksi.<sup>15</sup>

#### **1. Fase Hemostasis**

Fase Inflamasi terbagi dua, yaitu Fase inflamasi awal atau fase hemostatis dan fase inflamasi akhir. Pada saat jaringan terluka, pembuluh darah yang terputus pada luka akan menyebabkan pendarahan, reaksi tubuh pertama sekali adalah berusaha menghentikan pendarahan dengan mengaktifkan faktor koagulasi intrinsik dan ekstrinsik, yang mengarah ke agregasi platelet dan formasi *clot* vasokonstriksi, pengerutan ujung pembuluh darah yang putus (retraksi) dan reaksi hemostasis. Reaksi hemostasis akan terjadi karena darah yang keluar dari kulit yang terluka akan mengalami kontak dengan kolagen dan matriks ekstraseluler, hal ini akan memicu pengeluaran platelet atau dikenal juga dengan trombosit mengekspresi glikoprotein pada membran sel sehingga trombosit tersebut dapat beragregasi menempel satu sama lain dan membentuk massa (*clotting*). Massa ini akan mengisi cekungan luka membentuk matriks provisional sebagai *scaffold* untuk migrasi sel-sel radang pada fase inflamasi.<sup>15</sup>

Pada saat yang bersamaan sebagai akibat agregasi trombosit, pembuluh darah akan mengalami vasokonstriksi selama 5 sampai dengan 10 menit, akibatnya akan terjadi hipoksia, peningkatan glikolisis dan penurunan PH yang

akan direspon dengan terjadinya vasodilatasi. Lalu akan terjadi migrasi sel leukosit dan trombosit ke jaringan luka yang telah membentuk *scaffold* tadi. Selain itu, migrasi sel leukosit dan trombosit juga dipicu oleh aktivasi *associated kinase membrane* yang meningkatkan permeabilitas membran sel terhadap ion  $\text{Ca}^{2+}$  dan mengaktivasi *kolagenase* dan *elastase*, yang juga merangsang migrasi sel tersebut ke matriks provisional yang telah terbentuk. Setelah sampai di matriks provisional, sel trombosit mengalami degranulasi, mengeluarkan sitokin-sitokin dan mengaktifkan jalur intrinsik dan ekstrinsik yang menstimulasi sel-sel neutrofil bermigrasi ke matriks provisional dan memulai fase inflamasi. Adapun sitokin yang di sekresi sel trombosit juga berfungsi untuk mensekresi faktor-faktor inflamasi dan melepaskan berbagai faktor pertumbuhan yang potensial seperti *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)*, dan *Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)*, sitokin dan kemokin. Mediator ini sangat dibutuhkan pada penyembuhan luka untuk memicu penyembuhan sel, diferensiasi dan mengawali pemulihan jaringan yang rusak.<sup>15</sup>

## 2. Fase Inflamasi

Fase inflamasi dimulai segera setelah terjadinya trauma sampai hari ke-5 pasca trauma. Tujuan utama fase ini adalah menyingkirkan jaringan yang mati, dan pencegahan kolonisasi maupun infeksi oleh agen mikrobial patogen (Gutner GC, 2007). Setelah hemostasis tercapai, sel radang akut serta neutrofil akan menginvasi daerah radang dan menghancurkan semua debris dan bakteri. Dengan adanya neutrofil maka dimulai respon peradangan yang ditandai dengan *cardinal symptoms*, yaitu tumor, calor, rubor, dolor dan *functio laesa*.<sup>15</sup>

Neutrofil, limfosit dan makrofag adalah sel yang pertama kali mencapai daerah luka. Fungsi utamanya adalah melawan infeksi dan membersihkan debris matriks seluler dan benda-benda asing. Agen kemotaktik seperti produk bakteri, yaitu DAMP (*Damage Associated Molecules Pattern*) dan PAMP

(*Pathogen Specific Associated Molecules Pattern*), *complement factor*, histamin, prostaglandin, dan leukotriene. Agen ini akan ditangkap oleh reseptor TLRs (*toll like receptor*) dan merangsang aktivasi jalur *signalling* intraseluler yaitu jalur NF $\kappa$ B dan MAPK. Pengaktifan jalur ini akan menghasilkan ekspresi gen yang terdiri dari sitokin dan kemokin pro-inflamasi yang menstimulasi leukosit untuk ekstravasasi keluar dari sel endotel ke matriks provisional. Leukosit akan melepaskan bermacam-macam faktor untuk menarik sel yang akan memfagosit debris, bakteri, dan jaringan yang rusak, serta pelepasan sitokin yang akan memulai proliferasi jaringan. Leukosit yang terdapat pada luka di dua hari pertama adalah neutrofil, biasanya terdeteksi pada luka dalam 24 jam sampai dengan 36 jam setelah terjadi luka. Sel ini membuang jaringan mati dan bakteri dengan fagositosis.<sup>15</sup>

Neutrofil mensekresi sitokin pro inflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL- 1 $\beta$ , IL-6 juga mengeluarkan protease untuk mendegradasi matriks ekstraseluler yang tersisa. Setelah melaksanakan fungsi fagositosis, neutrofil akan difagositosis oleh makrofag atau mati. Meskipun neutrofil memiliki peran dalam mencegah infeksi, keberadaan neutrofil yang persisten pada luka dapat menyebabkan luka sulit untuk mengalami proses penyembuhan. Hal ini bisa menyebabkan luka akut berprogresi menjadi luka kronis.<sup>15</sup>

Pada hari ke tiga luka, monosit berdiferensiasi menjadi makrofag masuk ke dalam luka melalui mediasi *monocyte chemoattractant protein 1* (MCP-1). Makrofag sebagai sel yang sangat penting dalam penyembuhan luka memiliki fungsi fagositosis bakteri dan jaringan mati akan berubah menjadi makrofag efferositosis (M2) yang mensekresi sitokin anti inflamasi seperti IL-4, IL-10, IL- 13. Makrofag mensekresi proteinase untuk mendegradasi matriks ekstraseluler (ECM) dan penting untuk membuang material asing, merangsang pergerakan sel, dan mengatur pergantian ECM.<sup>15</sup>

### **3. Fase Proliferasi**

Fase proliferasi berlangsung mulai hari ke-3 hingga 14 pasca trauma, ditandai dengan pergantian matriks provisional yang didominasi oleh platelet

dan makrofag secara bertahap digantikan oleh migrasi sel fibroblas dan deposisi sintesis matriks ekstraselular (T Velnar, 2009). Pada level makroskopis ditandai dengan adanya jaringan granulasi yang kaya akan jaringan pembuluh darah baru, fibroblas, dan makrofag, granulosit, sel endotel dan kolagen yang membentuk matriks ekstraseluler dan neovaskular yang mengisi celah luka dan memberikan *scaffold* adhesi, migrasi, pertumbuhan dan diferensiasi sel. (Lande *et al.*, 2016)(Gutner GC, 2007). Tujuan fase proliferasi ini adalah untuk membentuk keseimbangan antara pembentukan jaringan parut dan regenerasi jaringan.<sup>15</sup>

Terdapat tiga proses utama dalam fase proliferasi, antara lain:

**a) Neoangiogenesis**

Angiogenesis merupakan pertumbuhan pembuluh darah baru yang terjadi secara alami di dalam tubuh, baik dalam kondisi sehat maupun patologi (sakit). Kata angiogenesis sendiri berasal dari kata *angio* yang berarti pembuluh darah dan *genesis* yang berarti pembentukan. Pada keadaan terjadi kerusakan jaringan, proses angiogenesis berperan dalam mempertahankan kelangsungan fungsi berbagai jaringan dan organ yang terkena. Terjadinya hal ini melalui terbentuknya pembuluh darah baru yang menggantikan pembuluh darah yang rusak. Pada angiogenesis pembentukan pembuluh darah baru berasal dari kapiler- kapiler yang muncul dari pembuluh darah kecil di sekitarnya. Pembuluh darah kapiler terdiri atas sel-sel endotel dan perisit. Kedua jenis sel ini memuat seluruh informasi genetik untuk membentuk pembuluh darah dan cabang-cabangnya serta seluruh jaring-jaring kapiler. Molekul-molekul angiogenik khas akan mendorong terjadinya proses ini, tetapi ada pula molekul- molekul penghambat bersifat khusus untuk menghentikan proses angiogenesis. Molekul- molekul dengan fungsi yang berlawanan tersebut nampaknya seimbang dan serasi dalam bekerja terus menerus mempertahankan suatu sistem pembuluh darah kecil yang konstan.<sup>15</sup>

Pada proliferasi terjadi angiogenesis disebut juga sebagai neovaskularisasi, yaitu proses pembentukan pembuluh darah baru,

merupakan hal yang penting sekali dalam langkah- langkah penyembuhan luka. Jaringan di mana pembentukan pembuluh darah baru terjadi, biasanya terlihat berwarna merah (eritem) karena terbentuknya kapiler-kapiler di daerah itu. Selama angiogenesis, sel endotel memproduksi dan mengeluarkan sitokin. Beberapa faktor pertumbuhan terlibat dalam angiogenesis antara lain Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), angiopoetin, Fibroblast Growth Factor (FGF) dan TGF- $\beta$ . Setelah pembentukan jaringan cukup adekuat, migrasi dan proliferasi sel-sel endotelial menurun, dan sel yang berlebih akan mati dalam dengan proses apoptosis.<sup>15</sup> Angiogenesis meliputi urutan peristiwa sebagai berikut :

- 1) Terdapat degradasi lokal lamina basal pada kapiler yang telah ada.
- 2) Migrasi sel-sel endotel ke tempat pertumbuhan baru.
- 3) Proliferasi dan diferensiasi untuk membentuk kuncup kapiler.
- 4) Penyusunan kembali sel-sel endotel untuk membentuk lumen.
- 5) Anastomosis kuncup-kuncup yang berdekatan untuk membentuk jalinan pembuluh darah.
- 6) Pengaliran darah melalui pembuluh darah baru

#### **b) Fibroblas**

Fibroblas memiliki peran yang sangat penting dalam fase ini. Fibroblas memproduksi matriks ekstraselular yang akan mengisi kavitas luka dan menyediakan landasan untuk migrasi keratinosit. Matriks ekstraselular inilah yang menjadi komponen yang paling nampak pada skar di kulit. Makrofag memproduksi *growth factor* seperti PDGF, FGF dan TGF- $\beta$  yang menginduksi fibroblas untuk berproliferasi, migrasi, dan membentuk matriks ekstraselular. Dengan bantuan *matrix metalloproteinase* (MMP-12), fibroblas mencerna matriks fibrin dan menggantikannya dengan *glycosaminoglycan* (GAG).<sup>15</sup>

Dengan berjalannya waktu, matriks ekstraselular ini akan digantikan oleh kolagen tipe III yang juga diproduksi oleh fibroblas. Kolagen ini tersusun atas 33% glisin, 25% hidroksiprolin, dan selebihnya berupa air, glukosa, dan galaktosa. Hidroksiprolin berasal dari residu prolin yang

mengalami proses hidrosilasi oleh enzim *prolyl hydroxylase* dengan bantuan vitamin C. Hidroksiprolin hanya didapatkan pada kolagen, sehingga dapat dipakai sebagai tolok ukur banyaknya kolagen dengan mengalikan hasilnya dengan 7,8. Selanjutnya kolagen tipe III akan digantikan oleh kolagen tipe I pada fase maturasi. Faktor proangiogenik yang diproduksi makrofag seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *fibroblas growth factor* (FGF)-2, *angiopoietin-1*, dan *thrombospondin* akan menstimulasi sel endotel membentuk neovaskuler melalui proses angiogenesis.<sup>15</sup>

#### c) Re-epitelisasi

**Secara simultan, sel-sel basal pada epitelium bergerak dari daerah tepi luka menuju daerah luka dan menutupi daerah luka.** Pada tepi luka, lapisan *single layer* sel keratinosit akan berproliferasi kemudian bermigrasi dari membran basal ke permukaan luka. Ketika bermigrasi, keratinosit akan menjadi pipih dan panjang dan juga membentuk tonjolan sitoplasma yang panjang. Mereka akan berikatan dengan kolagen tipe I dan bermigrasi menggunakan reseptor spesifik integrin. Kolagenase yang dikeluarkan keratinosit akan mendisosiasi sel dari matriks dermis dan membantu pergerakan dari matriks awal. Sel keratinosit yang telah bermigrasi dan berdiferensiasi menjadi sel epitel ini akan bermigrasi di atas matriks provisional menuju ke tengah luka, bila sel-sel epitel ini telah bertemu di tengah luka, migrasi sel akan berhenti dan pembentukan membran basalis dimulai.<sup>15</sup>

#### 4. Fase Maturasi (*remodeling*)

Fase maturasi ini berlangsung mulai hari ke-21 hingga sekitar 1 tahun yang bertujuan untuk memaksimalkan kekuatan dan integritas struktural jaringan baru pengisi luka, pertumbuhan epitel dan pembentukan jaringan parut. Segera setelah kavitas luka terisi oleh jaringan granulasi dan proses reepitelialisasi usai, fase ini pun segera dimulai. Pada fase ini terjadi kontraksi dari luka dan *remodeling* kolagen. Kontraksi luka terjadi akibat aktivitas fibroblas yang berdiferensiasi akibat pengaruh sitokin TGF- $\beta$  menjadi *myofibroblas*, yakni

fibroblas yang mengandung komponen mikrofilamen aktin intraselular. *Myofibroblast* akan mengekspresikan  $\alpha$ -SMA ( *$\alpha$ -Smooth Muscle Action*) yang akan membuat luka berkontraksi. Matriks intraselular akan mengalami maturasi dan asam hyaluronat dan fibronectin akan di degradasi.<sup>15</sup>

Sekitar 80% kolagen pada kulit adalah kolagen tipe I dan 20% kolagen tipe III yang memungkinkan terjadinya *tensile strength* pada kulit. Diameter serat kolagen akan meningkat dan kolagen tipe III pada fase ini secara gradual digantikan oleh kolagen tipe I dengan bantuan *matrix metalloproteinase* (MMP) yang disekresi oleh fibroblas, makrofag dan sel endotel. Sedangkan pada jaringan granulasi mengekspresikan kolagen tipe 3 sebanyak 40%.<sup>15</sup>

Pada fase ini terjadi keseimbangan antara proses sintesis dan degradasi kolagen serta matriks ekstraseluler. Kolagen yang berlebihan didegradasi oleh enzim kolagenase dan kemudian diserap. Sisanya akan mengerut sesuai tegangan yang ada. Hasil akhir dari fase ini berupa jaringan parut yang pucat, tipis, lemas, dan mudah digerakkan dari dasarnya.<sup>15</sup> Setidaknya terdapat tiga prasyarat kondisi lokal agar proses penyembuhan luka dapat berlangsung dengan normal, yaitu:

1. Semua jaringan di area luka dan sekitarnya harus vital
2. Tidak terdapat benda asing
3. Tidak disertai kontaminasi eksesif

Saat kadar produksi dan degradasi kolagen mencapai keseimbangan, maka mulailah fase maturasi dari penyembuhan jaringan luka. Fase ini dapat berlangsung hingga 1 tahun lamanya atau lebih, tergantung dari ukuran luka dan metode penutupan luka yang dipakai. Selama proses maturasi, kolagen tipe III yang banyak berperan saat fase proliferasi akan menurun kadarnya secara bertahap, digantikan dengan kolagen tipe I yang lebih kuat. Serabut-serabut kolagen ini akan disusun, dirangkai, dan dirapikan sepanjang garis luka.<sup>15</sup>

Fase *remodeling* jaringan parut adalah fase terlama dari proses penyembuhan. Pada umumnya *tensile strength* pada kulit dan fascia tidak akan pernah mencapai 100%, namun hanya sekitar 80% dari normal, karena serat-

serat kolagen hanya bisa pulih sebanyak 80% dari kekuatan serat kolagen normal sebelum terjadinya luka. Kekuatan akhir yang dicapai tergantung pada lokasi terjadinya luka dan durasi lama perbaikan jaringan yang terjadi.<sup>14</sup>

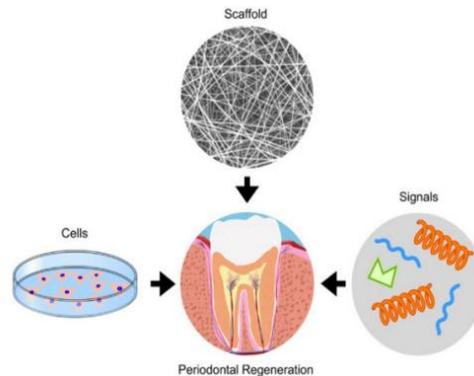
Sintesis dan degradasi kolagen dan matriks ekstraseluler terjadi secara simultan dan biasanya terjadi keseimbangan antara kedua proses hingga 3 minggu setelah terjadinya luka sebelum akhirnya terjadi kestabilan.<sup>14</sup>

## **2.2 Regenerasi Periodontal**

### **2.2.1 Regenerasi**

Regenerasi adalah proses pertumbuhan struktur jaringan yang baru melalui pertumbuhan serta *differensiasi* dari sel baru dan substansi interseluler. Regenerasi akan menghasilkan tipe jaringan yang sama dengan jaringan sebelumnya yang telah rusak. Pada jaringan periodontal, epitel pada gingiva digantikan oleh epitel, sedangkan jaringan ikat dan ligamen periodontal digantikan oleh jaringan ikat yang merupakan prekursor terhadap keduanya. Sel jaringan ikat yang belum berdifferensiasi akan berkembang menjadi osteoblas dan sementoblas, yang kemudian akan membentuk tulang dan sementum. Penyembuhan regenerasi ini yang diharapkan terbentuk setelah terapi periodontal, karena secara histologis jaringan yang terbentuk adalah jaringan yang fungsional. Regenerasi pada jaringan periodontal merupakan proses fisiologis yang berjalan terus menerus. Pada kondisi yang normal, sel baru dan jaringan secara konstan terbentuk untuk menggantikan sel dan jaringan yang telah mati, ini yang disebut dengan terminologi *wear and tear repair*. Hal tersebut terjadi melalui proses aktivitas mitotik pada epitel gingiva dan jaringan ikat dari ligamen periodontal; pembentukan tulang baru; dan deposisi sementum yang terus menerus terjadi. Regenerasi juga terjadi selama proses destruktif akibat penyakit periodontal. Penyakit gingival dan periodontal merupakan proses inflamasi kronis, demikian juga lesipenyembuhan yang terjadi. atau membran yang merupakan biomaterial atau matriks berperan sebagai kerangka untuk membentuk struktur guna memfasilitasi proses regenerasi jaringan. Regenerasi sel atau stem sel, yang merupakan prekursor sel. Komplikasi utama dan faktor yang membatasi regenerasi jaringan periodontal adalah mikroba patogen yang melekat pada permukaan gigi dan mengkontaminasi jejas

periodontal. Kontrol infeksi harus dilakukan agar proses regenerasi optimal.<sup>16</sup>



**Gambar 2. 2 Skema Regenerasi Periodontal**

(Sumber : Cahaya C, et.al. 2015)

### 2.2.2 Repair

Proses *repair* memperbaiki kontinuitas dari margin gingiva yang terkena penyakit dan menciptakan kembali sulkus gingiva yang normal di tingkat yang sama seperti dasar poket periodontal. Menurut Langer dan Vacanti regenerasi jaringan periodontal yang terlibat dalam konsep *tissue engineering* memiliki tiga komponen utama yaitu sinyal molekuler yang sesuai, regenerasi sel, dan *scaffold*. Sinyal molekuler (salah satunya berupa faktor pertumbuhan/*growth factor*) berperan untuk memodulasi aktivitas seluler serta merangsang sel-sel untuk berdiferensiasi dan memproduksi matrik untuk perkembangan jaringan. Vaskularisasi jaringan yang baru membentuk sinyal angiogenik sebagai pensuplai nutrisi untuk pertumbuhan jaringan sertamempertahankan keadaan homeostasis dalam jaringan. *Scaffold* pada permukaan akar. Proses ini disebut penyembuhan dengan jaringan parut, terjadi penghentian proses kerusakan tulang namun perlekatan gingiva dan ketinggian tulang tidak dapat diperoleh kembali. Perlekatan gingiva pada permukaan akar dapat diperoleh kembali (baik sebagian maupun seluruhnya) melalui penggunaan material dan teknik khusus pada terapi. Apabila hal tersebut tidak dilakukan atau jika tindakan yang dilakukan gagal maka jaringan hanya mengalami proses *repair*. Secara histologis penyembuhan dengan *repair* membentuk *long junctional epithelium*, adesi jaringan ikat baru, dan ankilosis.<sup>15</sup>

### **2.2.3 *New Attachment* atau Perlekatan baru**

*New attachment* adalah bagian yang melekatkan serat ligamen periodontal yang baru ke permukaan sementum baru, serta perlekatan epitel gingiva ke permukaan gigi yang sebelumnya hilang karena penyakit periodontal. Perlekatan pada gingiva atau ligamen periodontal pada permukaan gigi yang telah hilang karena perawatan akan menciptakan proses penyembuhan atau perlekatan kembali (*reattachment*) jaringan periodontal namun tidak terjadi *new attachment*.<sup>16</sup>

### **2.2.4 Pengaruh Kolagen terhadap Regenerasi Periodontal**

Kolagen adalah protein dengan struktur berserat yang merupakan komponen utama matriks ekstraseluler suatu organisme hidup yang berjumlah 25-30% dari total protein dan berperan penting dalam menjaga integritas struktur biologis beberapa jaringan. Pemanfaatan ekstrak kolagen diantaranya untuk industri kosmetik, farmasi (penyembuh luka), dan makanan karena kolagen memiliki sifat daya tarik (*tensile strength*) yang tinggi, antigenisitas rendah, dan biokompatibilitas yang baik. Kolagen juga dapat menginduksi koagulasi trombosit, mempengaruhi diferensiasi sel, dan berkontribusi dalam penyembuhan luka.<sup>4</sup>

Kolagen juga dapat dihasilkan dari sisik ikan. Sisik ikan mengandung kolagen tipe I dan memiliki potensi untuk menjadi bahan alternatif untuk *bone graft*. Selain itu, tidak adanya masalah yang menyangkut kepercayaan agama tertentu. Ekstrak kolagen yang terkandung dalam sisik ikan dapat membantu dalam proses penyembuhan periodontitis karena ekstrak kolagen dapat mempercepat proliferasi sel osteoblas. Kandungan dari ekstrak kolagen juga dapat mengatur aktivitas odontoblas, osteoblas, dan osteoklas.<sup>18</sup>

## 2.3 Sintesa Jurnal

Berikut ini adalah gambar tabel sintesa jurnal penelitian :<sup>41,42,43</sup>

| No | Judul   | Nama peneliti, Negara, Tahun       | Jurnal                        | Hasil Penelitian  | Kesimpulan   |
|----|---|------------------------------------|-------------------------------|---|--|
|    | The effect of antimicrobial peptide gel RISE-AP12 on decreasing neutrophil and enhancing macrophage in nicotine-periodontitis Wistar rat model  | Andriani et al, Indonesia, 2022    | Dental Journal                | Pada tikus yang diobati dengan AMP, jumlah neutrofil pada hari ke 3 lebih rendah dibandingkan pada kontrol Aquadest. Jumlah makrofag pada hari ke 3 lebih banyak dibandingkan kontrol Aquadest. Hasil uji Kruskal Wallis untuk neutrofil $p=0,017$ dan untuk makrofag $p=0,01$ , dimana kedua hasil uji tersebut mempunyai $p<0,05$ maka terdapat perbedaan bermakna antara kelompok neutrofil dan makrofag.        | Pemberian AMP memberikan efek terhadap penurunan jumlah neutrofil dan peningkatan makrofag dalam regenerasi periodontitis pada tikus yang terpapar nikotin.                            |
| 2. | Ekspresi COX-2 dan Jumlah Neutrofil Fase Inflamasi pada Proses Penyembuhan Luka Setelah Pemberian Sistemik Ekstrak Etanolik Rosela ( <i>Hibiscus sabdariffa</i> ) (studi <i>in vivo</i> pada Tikus Wistar)          | Kusumastuti et al, Indonesia, 2014 | Dental Journal                | Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekspresi COX-2 pada kelompok kontrol negatif, kontrol positif dan rosela 500 mg/kg BB tampak lebih rendah mulai hari ke-2 sampai hari ke-4 pengamatan. Hasil pengamatan jumlah neutrofil memperlihatkan terjadinya penurunan rerata jumlah neutrofil pada semua kelompok mulai hari ke-2 sampai ke-4 kecuali pada kelompok kontrol negatif pada hari ke-2 mengalami peningkatan. | Pemberian ekstrak etanolik rosela dapat menghambat ekspresi COX-2 dan menurunkan jumlah neutrofil fase inflamasi pada proses penyembuhan luka.   |
| 3. | Efektivitas ekstrak ikan haruan ( <i>Channa Striata</i> ) dan ibuprofen terhadap jumlah sel neutrofil pada proses penyembuhan luka studi <i>in vivo</i> pada mukosa bulan tikus ( <i>Rattus Norvegicus</i> ) Wistar | Agustin et al, Indonesia, 2016     | Dentio Jurnal Kedokteran Gigi | Kelompok perlakuan ekstrak Ikan Haruan 100% memiliki jumlah sel neutrofil paling sedikit dibandingkan kelompok kontrol negatif berupa Aquadest, kelompok perlakuan ekstrak Ikan Haruan 25%, ekstrak Ikan Haruan 50%, dan kelompok kontrol positif berupa Ibuprofen.   | Hasil penelitian ini membuktikan bahwa ekstrak Ikan Haruan 25%, 50%, dan 100% dapat membantu proses penyembuhan luka pada fase inflamasi proses penyembuhan luka terhadap Tikus Wistar |

Gambar 2. 3 Sintesa Jurnal

## 2.4 Klasifikasi dan Morfologi Ikan Barramundi

Tabel 2. 1 Klasifikasi Ikan Barramundi

|                  |                          |
|------------------|--------------------------|
| <b>Kingdom</b>   | <i>Animalia</i>          |
| <b>Filum</b>     | <i>Chordata</i>          |
| <b>Sub Filum</b> | <i>Vertebrata</i>        |
| <b>Genus</b>     | <i>Lates</i>             |
| <b>Kelas</b>     | <i>Pisces</i>            |
| <b>Sub Kelas</b> | <i>Teleostomi</i>        |
| <b>Ordo</b>      | <i>Percomophri</i>       |
| <b>Family</b>    | <i>Centropomidae</i>     |
| <b>Spesies</b>   | <i>Lates calcarifer.</i> |

(Sumber : Mathew G. 2009)

Morfologi dari ikan barramundi adalah tubuh memanjang, terkompresi, dengan batang ekor yang dalam. Tubuh besar, memanjang dan gemuk, dengan profil punggung cekung yang menonjol di kepala dan moncong yang menonjol, profil punggung cekung menjadi cembung di depan sirip punggung. Mulut besar, agak miring, rahang atas mencapai belakang mata, gigi villiform, tidak ada gigi taring. Tepi bawah pra-operkulum dengan tulang belakang yang kuat; operkulum dengan duri kecil dan dengan penutup bergerigi di atas gurat sisi asli. Sirip punggung dengan 7 sampai 9 duri dan 10 sampai 11 jari lunak, lekukan yang sangat dalam hampir memisahkan duri dari bagian lunak sirip, sirip dada pendek dan bulat, beberapa gerigi pendek dan kuat di atas alasnya, sirip punggung dan dubur keduanya memiliki sarung bersisik. Sirip dubur bulat, dengan tiga duri dan 7–8 jari lunak; sirip ekor membulat. Sisik ctenoid besar (kasar saat disentuh). Warna terdiri dua fase, baik coklat zaitun di atas dengan sisi perak dan perut di lingkungan laut atau coklat keemasan di lingkungan air tawar. Pada orang dewasa, biasanya biru kehijauan atau keabu-abuan di atas dan perak di bawah. Sirip berwarna coklat kehitaman atau kehitaman. Remaja memiliki pola belang-belang coklat dengan tiga garis putih di kepala dan tengkuk, dan bercak putih tidak beraturan di punggung.

Mata berwarna merah muda cerah, bersinar di malam hari.<sup>19</sup>



**Gambar 2. 4** Ikan Barramundi Jantan dan Betina

(Sumber: Mathew G. 2009)

### 2.3 Kandungan Gizi dan Manfaat Ikan Barramundi

#### 2.4.1 Kandungan Gizi

**Tabel 2. 2** Kandungan Gizi Ikan Barramundi

| No | Komponen | Jumlah  |
|----|----------|---------|
| 1  | Air      | 77 g    |
| 2  | Energi   | 92 kkal |
| 3  | Protein  | 20 g    |
| 4  | Lemak    | 0,7 g   |
| 5  | Abu      | 2,3 g   |
| 6  | Kalsium  | 20 mg   |
| 7  | Fosfor   | 200 mg  |
| 8  | Besi     | 1 mg    |
| 9  | BDD      | 80 %    |

(Sumber : Izwardy D, *et al.* 2017)

#### 2.4.2 Manfaat

Kakap putih (*Lates calcarifer*) adalah ikan ekonomis yang penting di Asia Tenggara dan mengandung protein tingkat tinggi dan asam amino esensial. Dan berisi banyak asam lemak tak jenuh ganda yang meningkatkan kesehatan, termasuk omega 3 dan omega 6. Contohnya pada sup kakap putih dapat membantu meningkatkan ketersediaan zat fenolik, asam amino, dan produk reaksi Maillard (MRPs), dan memiliki efek antioksidan. Saat ini sering digunakan sebagai suplemen

nutrisi untuk ibu hamil, ibu nifas, lansia, dan pasien yang lemah dan pasca operasi untuk meningkatkan energi dan fisik. Ikan kakap putih juga jenis ikan porsir konsumsi di Indonesia yang limbahnya dapat dimanfaatkan sebagai sumber kolagen. Indonesia sebagai negara maritim memiliki potensi besar untuk mengembangkan kolagen ikan. Kolagen sisik ikan barramundi memiliki struktur kolagen yang lebih stabil dan sulit terdegradasi, dengan permukaan yang berpori, dan kekuatan tarik yang cukup baik.<sup>7,2</sup>

## **2.5 Peran Sisik untuk Penyembuhan Luka**

Pemanfaatan yang berasal dari sisik ikan dapat digunakan untuk menyembuhkan luka dan perbaikan jaringan. Saat ini sisik ikan dalam jumlah besar dapat diperoleh dari limbah buangan penjualan ikan atau perusahaan pengolahan ikan, khususnya perusahaan pembekuan yang mengolah produknya dalam bentuk *frozen scale-off*. Yang dapat dimanfaatkan dari sisik ikan tersebut adalah kolagen, yang dapat memfasilitasi perlekatan dan proliferasi sel pada membran serta merangsang regenerasi jaringan dan perlekatan. Yang dapat ditemukan pada sisik ikan yaitu kolagen tipe I, kolagen juga meregulasikan ekspresi dari kolagen tipe I pada HDFs (*Human Dermal Fibroblasts*), yang berperan sebagai matriks protein ekstraselular dengan karakteristik peningkatan proliferasi sel sehingga secara langsung mempengaruhi fisiologis dan morfologi sel. Pada kolagen terdapat asam amino hidroksiprolin ialah asam amino yang penting dalam pembentukan jaringan.<sup>21</sup>

## **2.6 Neutrofil**

Neutrofil merupakan pertahanan awal saat terjadinya inflamasi yang menyebabkan peningkatan pada jumlah neutrofil. Peranan neutrofil sangat penting dalam mekanisme pertahanan terhadap infeksi bakterial. Neutrofil merupakan fagosit utama terhadap bakteri ekstraseluler dalam sistem pertahanan tubuh. Peningkatan neutrofil, terjadi karena adanya peradangan yang disebabkan oleh infeksi bakteri.<sup>3</sup>

Neutrofil termasuk leukosit polimorfonuklear matur yang memiliki kemampuan fagositosis dan daya lekat dengan kompleks imun. Jumlah neutrofil merupakan penanda bahwa inflamasi sedang aktif dan berkelanjutan. Dalam darah,

neutrofil memiliki jumlah terbanyak yaitu 4.000-10.000 mm<sup>3</sup>. Sebagai sistem pertahanan tubuh, neutrofil akan meningkat saat terjadi infeksi atau inflamasi. Cara kerja neutrofil dimulai dari 24 jam pertama, yaitu neutrofil akan bermigrasi ke daerah yang mengalami infeksi, inflamasi, ataupun kerusakan jaringan untuk mencerna debris atau partikel asing dan membunuh bakteri yang menginvasi area luka.<sup>3</sup>

Neutrofil polimorfonuklear merupakan sel pertama yang muncul dalam jumlah besar pada jam pertama terjadinya peradangan. Hal ini disebabkan karena neutrofil terdapat dalam jumlah banyak dalam sirkulasi darah dan juga adanya mobilitasnya yang tinggi. Selain itu, pada awal reaksi radang yang telah aktif, neutrofil merupakan faktor yang mempengaruhi. Dengan proses yang disebut fagositosis, neutrofil memiliki kemampuan untuk bergerak aktif seperti amoeba dan mampu menelan berbagai zat.<sup>23,24</sup>

Proses fagositosis dibantu oleh zat-zat opsonin tertentu yang membuatnya lebih mudah dimasukkan oleh leukosit dan melapisi obyek untuk dicernakan. Mekanisme terjadinya pertahanan tubuh untuk melawan bakteri pada plak gigi dan yang terdapat pada *epithelium junctional* dan sulkus gingiva adalah ketika neutrofil mengeluarkan enzim lisosom dan granulasi seperti lisozim, elastase, kolagenase, myeloperoksidase selama terjadi fagositosis atau setelah nekrosis sehingga menyebabkan kerusakan jaringan sekitar.<sup>3</sup>