

**EFEKTIVITAS EKSTRAK IKAN HARUAN (*Channa striata*)
TERHADAP EKSPRESI MMP-1 DAN DENSITAS SERABUT KOLAGEN
PADA PULPA GIGI TIKUS WISTAR YANG MENGALAMI INFLAMASI**

*The Effectiveness of Haruan Fish (*Channa striata*) Extract
on MMP-1 Expression and Collagen Fibers Density
in Inflamed Dental Pulp of Wistar Rats*

TESIS



MUFLIHA SIRI

J025 171008

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



Optimization Software:
www.balesio.com

**Efektivitas Ekstrak Ikan Haruan (*Channa striata*)
terhadap Ekspresi MMP-1 dan Densitas Serabut Kolagen
pada Pulpa Gigi Tikus Wistar yang Mengalami Inflamasi**

TESIS

**Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar profesi spesialis Bidang Ilmu
Konservasi Gigi**

Disusun dan Diajukan Oleh

**MUFLIHA SIRI
J025 17 1008**

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



PENGESAHAN TESIS

**EFEKTIVITAS EKSTRAK IKAN HARUAN (*CHIANN STRIATA*)
TERHADAP EKSPRESI MMP-1 DAN DENSITAS SERABUT KOLAGEN
PADA PULPA GIGI TIKUS WISTAR YANG MENGALAMI INFLAMASI**

Diajukan oleh

Mufliha Siri

J025171008

Telah disetujui

Makassar, 27 Januari 2020

Pembimbing I

Pembimbing II

Dr. drg. Juni Jekti Nugroho, Sp.KG (K)
NIP. 19710625 200501 2 001

Dr. drg. Andi Supriharti, M.Kes
NIP. 19571126 198603 2 001

**Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter Gigi Spesialis
Konservasi Gigi**

**Dekan
Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Hasanuddin**



Dr. drg. Natsir, Ph.D, Sp.KG (K)
NIP. 1940518 199103 2 001



drg. Muhammad Ruslin, M.Kes, Ph.D., Sp.BM (K)
NIP. 19730702 200112 1 001



TELAH DIUJI OLEH PANITIA PENGUJI TESIS

PADA TANGGAL 6 JANUARI 2020

PANITIA PENGUJI TESIS

Ketua : Dr. drg. Juni Jekti Nugroho, Sp.KG (K)

Anggota : Dr. drg. Andi Sumidarti, M.Kes

: drg. Nurhayaty Natsir, Ph.D, Sp.KG (K)

: Dr. drg. Andi Sumidarti, M.Kes

: Dr. drg. Aries Chandra Trilaksana, Sp.KG (K)

: drg. Christine Anastasia Rovani, Sp.KG (K)

MENGETAHUI

KETUA PROGRAM STUDI

PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS KONSERVASI GIGI


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



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Mufliha Siri

Nomor Mahasiswa : J025 171 008

Program Studi : Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis

Bidang studi Konservasi Gigi

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

Makassar, Januari 2020

Yang Menyatakan



Mufliha Siri



KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Assalamualaikum wr, wb

Dengan mengucapkan puji dan syukur kehadirat Allah SWT, karena atas berkat, rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini dengan judul “Efektivitas ekstrak ikan haruan (*Channa striata*) terhadap ekspresi MMP-1 dan densitas serabut kolagen pada pulpa gigi tikus wistar yang mengalami inflamasi”.

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

1. **drg. Muhammad Ruslin, M.Kes, Ph.D., Sp.BM (K)** sebagai dekan Fakultas Kedokteran Gigi UIniversitas Hasanuddin periode 2019-2023 atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Konservasi Gigi Universitas Hasanuddin Makassar.
2. **D. drg. Juni Jekti Nugroho, Sp.KG (K)** sebagai pembimbing I yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga dalam memberikan arahan, masukan serta dukungan untuk menyelesaikan penelitian ini.
3. **Dr. drg. Andi Sumidarti, M.Kes** sebagai pembimbing II yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga dalam memberikan arahan, masukan serta dukungan untuk menyelesaikan penelitian ini.
4. **drg. Nurhayaty Natsir, Ph.D, Sp.KG (K)** sebagai Ketua Program Studi Konservasi Gigi serta sebagai dosen dan penguji yang telah bersedia memberikan bimbingan, saran dan koreksi terhadap hasil penelitian ini.
5. **Dr. drg. Aries Chandra Trilaksana, Sp.KG (K)** sebagai dosen dan penguji

yang telah bersedia memberikan bimbingan, saran dan koreksi terhadap hasil penelitian ini.



6. **drg. Christine Anastasia Rovani, Sp.KG (K)** sebagai dosen dan penguji yang telah bersedia memberikan bimbingan, saran, dan koreksi terhadap hasil penelitian ini.
7. **Dr. drg. Maria Tanumihardja, M.DSc, Prof. Dr. drg. Ardo Sabir, M. Kes, Dr. drg. Hafsa Kato, M. Kes, Dr. drg. Indrya Kirana Mattulada, M.Kes dan drg.Noor Hikmah, Sp.KG** sebagai dosen yang selalu memberikan bimbingan dan masukan selama Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Konservasi Gigi.
8. Seluruh staf Laboratorium Biologi MIPA, Universitas Negeri Makassar yang telah banyak membantu dalam proses pembuatan ekstrak dan pengerjaan hewan coba.
9. **dr. M. Husni Cangara, Ph.D, Sp.PA, DFM**, yang telah sangat membantu dalam pembacaan hasil *slide* histologi sampel penelitian ini.
10. Seluruh staf Laboratorium Patologi Anatomi RS Universitas Hasanuddin, **Tati Mardiaty** yang telah banyak membantu dalam proses pembuatan preparat histologi.
11. Teman seperjuangan penelitianku **Bulkis Thahir, Dyna Puspasari dan Nenny Athriana Farma**, suka dan duka penelitian ini dilalui Bersama.
12. Teman-teman residen Konservasi Gigi dan sahabat terkhusus angkatan 2017 (**Tirta Asprimi Angraeni, Arfina Sari Hamid, Nurwira, Muh. Yusran Taufik Amrullah, Yennata Saputra dan Yakobus Yanni**).
13. Terkhusus kepada :
 - a. Suami tercinta, **Abdul Malik Ali, S.P, MM**, terima kasih atas segala doa, dukungan dan kesabaran selama penulis menuntut ilmu.
 - b. Ayah tercinta **Prof. Dr. M. Siri Dangnga, MS** dan Ibu **Muliyati B, S.pd** yang telah memberikan dukungan moril maupun materil selama penulis menjalani proses Pendidikan.
 - c. Ibu mertua tercinta, **H. Dawiyah T**, terima kasih atas doa dan dukungan kepada Ananda selama ini.



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

Makassar, Januari 2020



Mufliha Siri



ABSTRAK

MUFLIHA SIRI. Efektivitas Ekstrak Ikan Haruan (*Channa striata*) terhadap Ekspresi MMP-1 dan Densitas Serabut Kolagen pada Pulpa Gigi Tikus Wistar yang Mengalami Inflamasi.

(Dibimbing oleh Juni Jekti Nugroho dan Andi Sumidarti)

Latar Belakang: Perforasi pulpa pada gigi dengan pulpitis reversibel dapat terjadi karena faktor iatrogenik. Kondisi ini dapat dirawat dengan menggunakan bahan kalsium hidroksida namun bahan ini dapat menyebabkan nekrosis pada lapisan superfisial pulpa. Oleh sebab itu dikembangkan bahan alami ekstrak ikan haruan yang mengandung senyawa penting untuk proses sintesis jaringan seperti albumin, asam amino, dan beberapa mineral yang dapat berperan dalam mempercepat proses penyembuhan luka. Tujuan : Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efek aplikasi ekstrak ikan haruan (*Channa striata*) terhadap ekspresi MMP-1 dan densitas serabut kolagen pada pulpa gigi tikus wistar yang mengalami inflamasi. Metode : Sebanyak 27 sampel yang terbagi atas 3 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif, perlakuan (ekstrak ikan haruan), kontrol positif (kalsium hidroksida). Bahan uji diaplikasikan pada kavitas kelas 1 yang dibuat mencapai pulpa dan diberi LPS e-coli kemudian dibiarkan selama 3 jam. Sampel di dekapitasi pada hari ke-3,7 dan 14. Data dianalisis statistik dengan menggunakan uji Anova, Kruskal Wallis dan Chi Square. Hasil : Terjadi penurunan ekspresi MMP-1 di hari ke-3, 7 dan 14 tetapi tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik. Densitas serabut kolagen terlihat skor tebal lebih banyak pada hari ke-7 namun tidak terdapat perbedaan yang signifikan terhadap waktu pengamatan. Kesimpulan: Ekstrak ikan haruan (*Channa striata*) terbukti mampu menurunkan ekspresi MMP-1 pada pulpa yang mengalami inflamasi dan memicu proliferasi sel fibroblas sehingga dapat meningkatkan densitas serabut kolagen.

Kata Kunci: Ekstrak Ikan haruan, Kalsium Hidroksida, Imunohistokimia, Ikan haruan, MMP-1, densitas serabut kolagen



ABSTRACT

MUFLIHA SIRI. The Effectiveness of Haruan Fish (*Channa striata*) Extract on MMP-1 Expression and Collagen Fibers Density in Inflamed Dental Pulp of Wistar Rats

(Guided by Juni Jekti Nugroho dan Andi Sumidarti)

Background: Pulp perforation in teeth with reversible pulpitis can occur due to iatrogenic factors. This condition can be treated with direct pulp capping using calcium hydroxide, but this material can cause necrosis on the superficial layer of the pulp and dentin so in the long term make tunnel defects. Therefore, it is developed natural ingredients of Haruan fish extract containing important compounds for the process of tissue synthesis such as albumin, amino acids, and several minerals for accelerating wound healing process. **Objective:** This study was conducted to determine the effect of the application Haruan fish extract on MMP-1 expression and the density of collagen fibers in inflamed dental pulp of wistar rats. **Methods:** A total of 27 samples were divided into 3 groups, namely the negative control group, experimental group (Haruan fish extract) and positive control group (calcium hydroxide). The material was applied to class 1 cavities which were made to reach the pulp and given LPS from *E. coli* then left for 3 hours. Samples were decapitated on 3,7 and 14 days. Data were analyzed statistically using the Anova Kruskall Wallis and Chi-Square test. **Results:** There was a decrease in MMP-1 expression on 3, 7 and 14 days but there was no statistically significant difference. The density of collagen fibers showed thicker scores on the 7th day but there was no significant difference in the time of observation. **Conclusion:** Haruan fish extract has been shown to reduce MMP-1 expression in inflamed pulp and trigger the proliferation of fibroblast cells so that it can increase the density of collagen fibers.

Keywords: Haruan fish extract, calcium hydroxide, immunohistochemistry, MMP-1, density of collagen fibers.



DAFTAR ISI

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	i
KATA PENGANTAR	ii
ABSTRAK	v
ABSTRACT	vi
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Pulpa Gigi.....	5
2.2 Respon inflamasi dan Imun Pulpa.....	12
2.3 Pembentukan dentin reparatif.....	13
2.4 <i>Pulp Capping</i>	15
2.5 Kalsium Hidroksida.....	16
2.6 Ikan Haruan (<i>Channa striata</i>)	17
2.7 <i>Matrix Metalloproteinase</i> (MMP-1).....	20
2.8 Serabut Kolagen	21
Kerangka Teori.....	23
Kerangka Konsep	24
Hipotesis Penelitian.....	24



BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....	25
3.1 Rancangan Penelitian	25
3.2 Waktu dan Lokasi Penelitian.....	25
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	25
3.4 Perhitungan Besar Sampel.....	26
3.5 Definisi Operasional.....	28
3.6 Alat dan Bahan Penelitian	29
3.7 Prosedur Penelitian.....	31
3.8 Pengumpulan dan Analisis Data.....	39
3.9 Alur Penelitian.....	40
BAB IV HASIL PENELITIAN	41
4.1 Hasil Pengamatan Histopatologi	42
4.2 Hasil Analisis Data	43
BAB V PEMBAHASAN	48
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	54
6.1 Kesimpulan.....	54
6.2 Saran.....	54
DAFTAR PUSTAKA	55
LAMPIRAN.....	60



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Ikan Haruan (<i>Channa striata</i>)	18
Gambar 4.1 Gambar ekspresi MMP-1 pada sel odontoblas dengan teknik imunohistokimia (Perbesaran 400x) pada hari ke-3 kelompok kontrol positif	42
Gambar 4.2 Gambar serabut kolagen pada pulpa gigi dengan teknik imunohistokimia (Perbesaran 400x) pada hari ke-14 kelompok perlakuan.....	42



DAFTAR TABEL

Tabel 4.1. Tabel perbedaan ekspresi MMP-1 berdasarkan waktu pengamatan pada setiap kelompok intervensi	43
Tabel 4.2. Tabel distribusi dan analisis perbedaan densitas serabut kolagen terhadap waktu pengamatan pada kelompok	45



DAFTAR LAMPIRAN

1. Dokumentasi Penelitian
2. Surat Rekomendasi Persetujuan Komisi Etik



DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang / Singakatan	Arti dan Keterangan
Zn	Seng
Fe	Zat Besi
Cu	Tembaga
Ca	Kalsium
IFN-	Interferon - gamma
BMP	Bone Morphogenetic Protein
μ l	Mikroliter
μ m	Mikrometer
IHC	Immunohistochemistry
Ca(OH) ₂	Kalsium hidroksida
SPSS	Statistical Package for the Social Science
P	Probability
PMN	Polimorfonukleus
MMP	Matrix Metalloproteinase
LPS	Lipopolisakarida
TIMP	Tissue inhibitor of metalloproteinase



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pulpa gigi merupakan jaringan konektif yang mengandung nervus, pembuluh darah, substansi dasar, cairan interstisiel, sel odontoblas, sel fibroblas dan komponen seluler lainnya (Ingle, 2008). Jaringan pulpa memiliki fungsi formatif, suportif serta merupakan bagian integral dari dentin yang mengelilinginya. Apabila jaringan pulpa mengalami inflamasi, jaringan ini memiliki kemampuan untuk melakukan reaksi pertahanan (Dwintanandi, 2016).

Dentin merupakan jaringan ikat yang termineralisasi yang terbuat dari berbagai jenis kolagen seperti kolagen tipe I dan protein non kolagen (Simon dkk, 2012). Dentin-pulpa kompleks terdiri atas suatu bagian tubular mineral jaringan keras, dentin, dan jaringan lunak yang meliputi sebagian dari pulpa sampai ke dentin seperti odontoblas dan jaringan pulpa. (Zirta 2009). Dentin-pulpa kompleks mampu beradaptasi dengan berbagai stimulus untuk mempertahankan vitalitas gigi dan berperan dalam mensekresi dentin (Simon dkk, 2011)

Beberapa *Matrix Metalloproteinase* (MMP) ditemukan di dalam sel dentin-pulpa kompleks dan jaringan normal, yang terlibat pada proses fisiologis na pembentukan dan pemeliharaan dentin-pulpa kompleks (Zirta 2009).

n satu MMP yang termasuk dalam enzim kolagenase adalah MMP-1 yang spresikan oleh sel fibroblas, sel makrofag dan sel endotelial yang jumlahnya



akan rendah pada kondisi fisiologis, namun meningkat saat kondisi patologis (Andonovska dkk, 2012).

MMP-1 memainkan peran utama dalam proses remodeling jaringan dengan membelah komponen matriks termasuk kolagen (Wisithphrom dkk 2006). Kolagen merupakan protein struktural utama dalam matriks ekstraselular yang berfungsi memperkuat dan mendukung jaringan ikat (Lee 2019). Degradasi kolagen ini sangat berperan pada kerusakan jaringan selama inflamasi pulpa. *Matrix metalloproteinase-1* (MMP-1) merupakan enzim yang bertanggung jawab dalam mendegradasi kolagen Tipe I dan Tipe III (Wisithphrom dkk 2006).

Perforasi pulpa pada gigi dengan pulpitis reversibel dapat terjadi karena faktor iatrogenik. Kondisi ini dapat dirawat dengan mengaplikasikan bahan kalsium hidroksida ($\text{Ca}(\text{OH})_2$) diatas pulpa yang terbuka (Prananingrum, 2010). Mekanisme kerja $\text{Ca}(\text{OH})_2$ berhubungan dengan pelepasan ion hidroksil dan pH alkali yang menyebabkan nekrosis pada lapisan superficial jaringan sehingga dapat merangsang perbaikan pulpa (Graham 2006).

Saat ini banyak dikembangkan bahan alami yang biokompatibel terhadap jaringan keras dan pulpa gigi. Salah satu hasil alam yang sering dijadikan sebagai bahan obat dalam bidang Kedokteran yaitu ikan haruan (*Channa striata*).

Ekstrak ikan haruan mengandung senyawa-senyawa penting untuk proses
sis jaringan seperti albumin, asam amino, dan beberapa mineral yang
eran dalam mempercepat proses penyembuhan luka. Albumin dapat menjadi
n dasar untuk pembentukan kolagen yang kemudian akan berkembang



menjadi faktor utama pembentukan matriks (Indrawan, 2013). Kandungan mineral ikan haruan (*Channa striata*) seperti seng (Zn) berperan dalam proses penyembuhan luka dengan mengurangi inflamasi dan menstimulasi re-epitelisasi, sementara tembaga (Cu) dan besi (Fe) merupakan senyawa yang membantu sintesis kolagen dan proliferasi (Agustin, 2016). Selain itu kandungan hidroksiapatit yang terdapat pada tulang ikan haruan (*Channa striata*) merupakan komponen mineral utama yang secara struktur kimia sama dengan komponen tulang dan gigi manusia (Maulidah 2018) yang dapat berperan dalam pembentukan jaringan keras gigi (Kumala dkk, 2017).

Dengan berbagai kandungan ekstrak ikan haruan (*Channa striata*) yang bermanfaat dalam menginduksi proses penyembuhan luka, menarik minat penulis untuk meneliti lebih lanjut tentang efektivitas ekstrak ikan haruan (*Channa striata*) terhadap ekspresi MMP-1 dan densitas serabut kolagen pada pulpa gigi tikus wistar yang mengalami inflamasi.

1.2 Rumusan masalah

Bagaimana efektivitas ekstrak ikan haruan (*Channa striata*) terhadap ekspresi MMP-1 dan densitas serabut kolagen pada pulpa gigi tikus wistar yang mengalami inflamasi.

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan Umum

Mengetahui efektivitas ekstrak ikan haruan terhadap penyembuhan pulpa gigi tikus wistar yang mengalami inflamasi.



b. Tujuan Khusus

1. Mengetahui perubahan ekspresi MMP-1 setelah aplikasi ekstrak ikan haruan (*Channa striata*) pada pulpa gigi tikus yang mengalami inflamasi.
2. Mengetahui densitas serabut kolagen setelah aplikasi ekstrak ikan haruan (*Channa striata*) pada pulpa gigi tikus yang mengalami inflamasi.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Umum

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan mengenai ekspresi MMP-1 dan densitas serabut kolagen setelah aplikasi ekstrak ikan haruan (*Channa striata*) pada pulpa gigi tikus wistar yang terinflamasi.

1.4.2 Manfaat Khusus

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi bagi dokter gigi dan dokter gigi spesialis konservasi gigi pada khususnya mengenai efektivitas aplikasi ekstrak ikan haruan (*Channa striata*) terhadap ekspresi MMP-1 dan densitas serabut kolagen pada pulpa gigi tikus wistar yang mengalami inflamasi.
2. Sebagai penelitian lanjutan tentang pemanfaatan ekstrak ikan haruan (*Channa striata*) dalam bidang Kedokteran Gigi secara umum dan secara khusus dalam bidang konservasi gigi.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Pulpa Gigi

2.1.1 Definisi Pulpa Gigi

Pulpa gigi adalah jaringan lunak yang berasal dari mesenkim yang terletak di tengah gigi. Pulpa merupakan sistem jaringan ikat yang terdiri dari substansi dasar sel, serat, cairan interstisial, odontoblas, fibroblas, dan komponen selular lainnya. Pulpa memiliki sistem mikrosirkulasi yang terdiri dari arterioli dan venule sebagai komponen pembuluh darah terbesar.(Garge 2010).

2.1.2 Fungsi Pulpa

Jaringan pulpa memiliki 5 fungsi yaitu:

a. Induktif

Jaringan pulpa berpartisipasi dalam memulai dan perkembangan dentin, yang bila terbentuk, akan mengarah pada pembentukan email. Kejadian-kejadian ini merupakan kejadian yang saling bergantung dalam arti bahwa epitel email akan menginduksi diferensiasi odontoblas, dan odontoblas serta dentin menginduksi pembentukan email. Interaksi epitel mesenkim seperti itu adalah esensi dari pembentukan gigi (Torabinejad, 2015).



b. Formatif

Odontoblas membentuk dentin. Sel yang sangat spesial ini berpartisipasi dalam pembentukan dentin dalam 3 cara : 1) melalui sintesis dan sekresi matriks anorganik: 2) melalui pengangkutan komponen anorganik ke matriks yang baru terbentuk, di saat-saat awalnya: 3) melalui penciptaan lingkungan yang memungkinkan mineralisasi matriks. Selama perkembangan gigi awal, dentinogenesis primer umumnya merupakan proses yang cepat. Setelah gigi matang, pembentukan dentin terus berlanjut namun pada kecepatan yang lebih rendah. Odontoblas dapat pula membentuk dentin sebagai respon atas cedera, yaitu jika ada karies, trauma ataupun restorasi (Torabinejad, 2015).

c. Nutritif

Vaskularisasi pulpa menyuplai oksigen dan nutrisi yang sangat esensial untuk pembentukan dentin dan kelangsungan pulpa itu sendiri (Patel S 2013).

d. Defensif

Reaksi pertahanan sangat penting untuk kelangsungan hidup pulpa. Reaksi pertahanan yang paling banyak dijelaskan dan digambarkan meliputi ; respon inflamasi awal pada pulpa, penyumbatan tubulus dentinalis yang terlibat oleh substansi molekuler yang besar pada transudate, sklerosis tubulus dentinalis oleh deposisi mineral dan



pembentukan dentin peritubulus dan akhirnya terbentuknya dentin sekunder dan tersier (Patel 2013, Gulabivala K, Ling Y, 2014).

e. Sensatif

Garis pertama pertahanan sensoris melibatkan stimulasi saraf tipe A delta fiber yang merespon sensasi nyeri tajam, nyeri dentin yang jika distimuli dengan probe, semprotan udara, cairan hiperosmotik suhu yang ekstrim dan tekanan oklusal pada gigi yang mengalami crack (Gulabivala, 2014).

2.1.3 Sel Sel dalam Pulpa

a. Odontoblas

Odontoblas adalah sel yang terletak di perifer ruang pulpa dan terorganisir sebagai lapisan sel yang padat. Karena letaknya di perifer, odontoblas menjadi sel-sel pertama yang ditemui oleh bakteri kariogenik pada karies dentin. Odontoblas bertanggung jawab dalam hal perkembangan dan pembentukan dentin reparative. Odontoblas yang terletak di daerah yang mengalami kerusakan dapat meregulasi aktivitas sekretori dentin selama cedera ringan, namun cedera dengan intensitas lebih besar akan menyebabkan nekrosis odontoblas yang kemudian digantikan dengan *odontoblast-like cell* (Haniastuti, 2011).

Preodontoblas

Odontoblas yang baru terdiferensiasi berkembang setelah cedera yang menyebabkan kematian odontoblas yang ada. Mereka berkembang



dari *stem-cell* biasa dikenal dengan *undifferentiated mesenchymal cell* yang ada di seluruh bagian pulpa meskipun terbanyak ditengah. Karena pengaruh signal yang dilepaskan molekul sebagai respon terhadap injuri dan kematian sel, sel-sel precursor bermigrasi ke lokasi injuri dan berdiferensiasi menjadi odontoblas. Molekul pemberi sinyal dalam proses ini adalah family *Bone morphogenetic protein (BMP)* dan *Transforming growth factor* . Faktor-faktor pertumbuhan ini tersimpan dalam matriks dentin, meskipun tidak diketahui asalnya (Torabinejad 2015).

Dental pulp stem cell (DPSC) dapat berdiferensiasi tidak hanya menjadi odontoblas tetapi juga ke dalam tipe sel bentuk lain seperti : osteoblas, adipocytes, sel otot jantung, dan bahkan neuron. Sel ini dapat bermanfaat secara terapi dalam meregenerasi pulpa dan jaringan lain (Torabinejad 2015).

c. Fibroblas

Fibroblas sering didefenisikan sebagai sel berbentuk tidak teratur yang terlibat dalam sintesis matriks ekstraselular. Fibroblas merupakan sel mesenchymal yang membentuk serat pada jaringan konektif dan berfungsi menjaga integritas struktur (Jeanneau, 2017). Fungsi fibroblas adalah pembuatan substansi dasar dan serabut kolagen. Fibroblas juga terlibat dalam degradasi kolagen dan deposisi jaringan yang terkalsifikasi. Dapat membuat dentikel dan dapat berkembang untuk menggantikan odontoblas mati, dengan kesanggupan untuk membentuk



dentin reparatif. Meskipun fibroblas dijumpai pada daerah bebas sel dan kaya sel terutama di bagian korona (Grossman 1995).

Fibroblas dapat mensintesis dan mensekresi berbagai macam molekul ekstraseluler yang mencakup unsur-unsur fibrous matriks ekstraseluler seperti : kolagen, elastin, proteoglikan, glikoprotein, sitokin, faktor pertumbuhan dan proteinase. Fibroblas melepaskan enzim proteolitik seperti family matriks metalloproteinase (MMPs). Inhibitor terhadap MMPs disebut inhibitor jaringan metalloproteinase yang disekresikan oleh sel fibroblas untuk mengatur degradasi ekstraseluler. Degradasi intraseluler sebagai bentuk fisiologi normal dan remodeling jaringan ikat kolagen (Ingel, 2008).

Selain memproduksi matriks ekstraseluler fibroblas memiliki indeks proliferasi rendah dan aktifitas metabolik yang rendah dalam kondisi fisiologis. Namun, selama proses penyembuhan, sel ini memiliki tingkat proliferasi dan metabolisme yang tinggi (Jeanneau, 2017).

d. Sel-sel tak terdiferensiasi

Sel-sel mesenkim yang tidak berdiferensiasi tersebar diseluruh zona kaya sel dan inti pulpa, yang sering menempati daerah perivaskuler. Setelah menerima rangsangan, mereka dapat mengalami diferensiasi menjadi fibroblas, odontoblas, makrofag dan osteoklas (Seltzer, 2012).



e. Sel-sel Sistem Imun

Makrofag ditemukan di daerah kaya sel, terutama dekat pembuluh darah. Sel-sel ini adalah monosit darah yang berpindah ke dalam jaringan pulpa. Fungsinya adalah untuk fagositosis debris nekrotik dan benda asing. Limfosit dan sel plasma, bila terdapat pada pulpa normal, ditemukan pada daerah subodontoblasik koronal. Fungsi sel ini dalam pulpa normal mungkin sebagai imunitas (Grossman 1995).

2.1.4 Komponen ekstra seluler

a. Kolagen

Kolagen merupakan komponen organik utama dalam pulpa gigi. Kolagen disintesis dan di ekskresikan oleh odontoblas untuk kemudian termineralisasi, berbeda dengan kolagen yang dihasilkan oleh fibroblas pulpa yang biasanya tidak termineralisasi. Keduanya berbeda tidak hanya struktur dasarnya tapi juga tingkat ikatan silang dan kandungan hydroxylysine (Ingle 2008).

b. Glikosaminoglikan dan Proteoglikan

Pulpa mengandung beberapa jenis glikosaminoglikan yang secara normal ada pada jaringan ikat lainnya. Pada pulpa manusia ditemukan secara konsisten kondroitin sulfat, dermatan sulfat, asam hialuronat. Berbagai jenis proteoglikan juga ditemukan pada jaringan konektif pulpa dengan cara imunohistokimia. Predentin memiliki berbagai jenis glukosaminoglikan dan proteoglikan sedangkan dentin mengandung



chondroitin sulfat. Glikosaminoglikan dan proteoglikan berperan penting selama dentinogenesis. Keduanya menunjukkan afinitas untuk kolagen dengan demikian mempengaruhi fibronogenesis yang terjadi selama mineralisasi. Chondroitin sulfat dan glikosaminoglikan utama yang terdapat pada gigi dengan dentinogenesis aktif, memiliki kapasitas yang kuat untuk mengikat kalsium dan mungkin terlibat dalam mempertahankan kalsium selama mineralisasi (Seltzer 2012).

c. Protein Non Kolagen

Fibronektin adalah glikoprotein stromal multifungsi yang berfungsi sebagai 1). Sirkulasi protein plasma, 2). Protein yang menempel pada permukaan sel, 3) fibril yang larut yang membentuk bahan matriks ekstraseluler. Fibronektin tersebar di dalam matriks ekstraseluler pulpa membentuk jaringan retikuler fibril dengan peningkatan konsentrasi disekitar pembuluh darah. Adanya protein non kolagen terkait dengan mineralisasi jaringan menunjukkan kemungkinan peran protein ini dalam memediasi pembentukan jaringan mineral pulpa. Namun, matriks pulpa kekurangan protein non kolagen yang diidentifikasi dalam dentin seperti: dentin sialoprotein, dentin phosphoprotein, dentin matriks protein 1 dan osteocalcin (Hargreaves K, Berman L. 2011).



2.2 Respon Inflamasi dan Imun Pulpa

Dalam pulpa ketika dentin mengalami kerusakan oleh karies, antigen-presenting sel dendrit immature cepat bermigrasi ke lapisan odontoblas daerah lesi yang dekat dengan antigen asing. Kemudian akumulasi secara progresif berurutan dari limfosit-T, makrofag, neutrofil dan limfosit-B terjadi di pulpa, bersamaan dengan lesi karies dentin yang dalam menyebabkan peningkatan bakteri dan perkembangan proses inflamasi (Goldberg, dkk, 2008).

Limfosit B menghasilkan antibodi terhadap antigen spesifik mengikuti pembentukan, proliferasi dan maturasi sel plasma. Limfosit T dibagi menjadi sel T helper ($CD4^+$) dan sel T sitotoksik ($CD8$). Setelah aktivasi mereka mengeluarkan beberapa sitokin, sekelompok molekul aktif secara biologis mengatur intensitas dan durasi respon imun dengan menstimulasi dan menghambat aksi berbagai sel target. Limfosit T $CD4^+$ terbagi atas sel Th1 dan Th2. Th1 menghasilkan Interleukin-2 (IL-2) dan interferon gamma (IFN- γ) dan terlibat dalam aktivasi makrofag, sedangkan Th2 menghasilkan sitokin seperti IL-4, IL-5 dan IL-6 dan mereangsang proliferasi dan diferensiasi limfosit B (Goldberg, dkk, 2017).

Respon imun merupakan mekanisme pertahanan spesifik yang aktif setelah respon inflamasi. Dalam pulpa gigi, antigen-presenting cells (APC) yang mengekspresikan molekul mayor histocompatibility complex class II (MHC II), menangkap protein antigen dan adanya fragmen peptida pada antigen aktif limfosit T helper pada limfonode. Limfosit T helper aktif (limfosit T



helper CD4⁺) berkembang biak cepat, membentuk clone berdiferensiasi ke Sel T memory (limfosit T memory (CD45RO) dan melalui aliran darah atau limfatik bermigrasi ke jaringan pulpa, dimana APC memulai fagositosis dan menyajikan langsung ke sel T. Setelah diaktifkan limfosit T helper CD4⁺ memicu respon imun di pintu masuk pulpa. Berdasarkan produk sitokin, limfosit T helper CD4⁺/CD45RO dapat menstimuli migrasi dan mengaktifasi makrofag dan limfosit T helper CD4⁺ lainnya dan limfosit B CD20⁺ yang menghasilkan antibodi terhadap antigen spesifik. Subset limfosit T yang dikenal sebagai sel T regulatory (Treg) berperan penting dalam regulasi respon imun dan inflamasi melalui sekresi sitokin seperti interleukin 10, dan *transforming growth factor* (TGF-). Sel-sel ini mengekspresikan protein transmembrane reseptor rantai untuk interleukin -2 (CD25) yang sitotoksik limfosit T antigen -4 (CTLA-4) dan forkhead transcription factor (Foxp 3) (Bruno dkk, 2010)

2.3 Pembentukan Dentinal Reparatif

Dentin reparatif adalah matriks dentin tersier yang disekresikan sel *odontoblas-like cell* yang berasal dari sel mesenkim yang belum terdiferensiasi, merupakan respon tubuh terhadap stimulus yang kuat. Pemulihan (*repair*) dentin dihubungkan dengan meningkatnya vaskularisasi dan insisi respon innate imun pada daerah tersebut (Octiara, 2015).

Terdapat 2 mekanisme pembentukan *dentinal bridge* yang berbeda pada a yang terbuka akibat jejas. Mekanisme pertama yaitu sel odontoblas yang la pada daerah yang mengalami jejas mengalami degenerasi yang berlanjut



menjadi nekrosis. Sel-sel lain yang terdapat dalam pulpa seperti sel endotel, sel perisit, dan terutama sel fibroblas yang tidak mengalami jejas akan mengalami mitosis (replikasi DNA) secara intensif pada siklus sel dan menjadi sel mesenkimal yang tidak terdiferensiasi (dediferensiasi). Mekanisme ini dibantu oleh sel odontoprogenitor yang mengalami metaplasia. Sel ini kemudian memerlukan faktor induksi (multipotensial) untuk berdiferensiasi kembali (rediferensiasi) menjadi sel odontoblas/ sel pulpa baru. Mekanisme kedua yaitu sel odontoprogenitor yang terdapat subodontoblasik daerah kaya sel pulpa yang berasal dari sel preodontoblas akan mengalami diferensiasi terminal menjadi sel odontoblas bila mendapat rangsangan berupa signal molekul yang spesifik tanpa mereplikasi DNA-nya. Sel odontoblas ini selanjutnya akan membentuk osteodentin (Sabir A, 2003).

Tugas utama dari odontoblas adalah mensintesis dan mensekresi kolagen dan beberapa protein non-kolagen yang membentuk matriks dentin. Odontoblas mengatur mineralisasi matriks dentin dengan menentukan sifat matriks ekstraseluler dan mengontrol masuknya ion mineral. Odontoblas mengeluarkan komponen matriks dentin yang mengandung reservoir molekul aktif secara biologis., seperti platelet-derived growth factor, vascular endothelial growth factor, fibroblas growth factor, metalloproteinase dan juga anggota superfamily

. Selama dentinogenesis, matriks ekstraseluler dari dentin dimineralisasi deposisi hidroksiapatit ke matriks fibrous. Setelah mineralisasi molekul



dentin pada fase mineralisasi berikatan dengan komponen matriks atau kristal hidroksiapatit (Hanisatuti 2008)

2.4 Pulp Capping

Pulp capping digunakan untuk mempertahankan vitalitas pulpa kompleks dan menginduksi sel pulpa untuk membentuk jaringan keras (dentin reparative/tersier) (Gary Alex, 2018). Bahan pulp capping diletakkan atau menutup sebagai lapisan pelindung pada dentin yang terekspose atau pulpa vital pada karies dalam setelah ekskavasi karies atau setelah terpapar akibat trauma. Biomaterial pelindung harus memiliki sifat biokompatibel, biointeraktif (secara biologi melepaskan ion), dan bioaktif (kemampuan membentuk apatit) untuk mengaktifkan sel pulpa dan pembentukan dentin reparatif. (Chaudari 2018). Pulp capping terbagi 2 yaitu:

2.4.1 Direct Pulp Capping

Direct pulp capping dilakukan ketika pulpa terekspose oleh karena trauma atau iatrogenic seperti paparan yang tidak disengaja selama preparasi gigi atau saat ekskavasi karies. Prosedur ini biasanya menyebabkan perdarahan pulpa yang kemudian diikuti dengan menutup menggunakan cara tertentu untuk menjaga kesehatan, fungsi dan vitalitas pulpa (Alex, 2018)



2.4.2 *Indirect Pulp Capping*

Indirect Pulp Capping digunakan pada preparasi kavitas yang dalam yang berada di dekat pulpa tetapi tidak terekspose (Alex, 2018). *Indirect pulp capping* diindikasikan untuk gigi permanen dengan diagnosis pulpa normal dengan tidak ada tanda dan gejala pulpitis, atau gigi dengan diagnosis pulpitis reversibel (Hargreaves K, Berman L. 2011). Kalsium hidroksida merupakan bahan dianggap sebagai “*gold standar*” dan paling umum digunakan. Hal disebabkan karena kemampuannya untuk berdisosiasi menjadi ion kalsium dan hidroksil, pH yang tinggi, sifat antibakteri, dan kemampuan untuk merangsang odontoblas dan sel pulpa lainnya untuk membentuk dentin reparatif (Chaudari 2018, Njeh dkk 2016)

2.5 Kalsium Hidroksida

Reaksi awal kalsium hidroksida ($\text{Ca}(\text{OH})_2$) pada pulpa gigi adalah vaskularisasi dan terkait dengan migrasi sel, proliferasi dan nekrosis liquefaksi. Kondisi ini diperlukan untuk mengawali mineralisasi biomaterial dan differensiasi sel. Matriks vesikel menginisiasi pembentukan dan difusi granula yang termineralisasi pada lapisan kolagen yang baru terbentuk. Diferensiasi odontoblas sekunder yang disebut sel Hoehl's dan sel progenitor stem cell

enchymal. Setelah capping, struktur kristal diamati antara permukaan zona
otik superfisial dengan jaringan dibawah pulpa. Setelah penempatan
 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ untuk jangka waktu yang lama, 89% dari dentinal bridge



memperlihatkan adanya tunnel defect, kegagalan dalam menutup dengan baik, infeksi pada pulpa, setelah 6 bulan sebagian besar bahan capping Ca(OH)_2 terpecah dan larut (Njeh A dkk, 2016).

Kalsium hidroksida mempengaruhi perbaikan pulpa dengan beberapa aksi mekanisme Ca(OH)_2 memiliki sifat antibakteri yang dapat meminimalkan dan menghilangkan penetrasi bakteri yang masuk dalam pulpa. Secara tradisional, dipercaya bahwa Ca(OH)_2 bersifat alkaline dapat mengiritasi jaringan pulpa merangsang perbaikan melalui beberapa mekanisme yang tidak diketahui.

Diketahui bahwa berbagai jenis protein terlibat dalam matriks dentin selama dentinogenesis. Khususnya BMP dan *transforming growth factor beta* yang memiliki kemampuan merangsang perbaikan pulpa. Selain itu, Ca(OH)_2 melarutkan protein-protein dari dentin yang menyebabkan pelepasan bioaktif molekular sebagai mediator dalam proses perbaikan pulpa (Chaudari dkk, 2018).

2.6 Ikan Haruan (*Channa Striata*)

2.6.1 Spesies Ikan haruan

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Kelas	: Actinopterygii
Ordo	: Perciformes
Famili	: Channidae
Genus	: <i>Channa</i>
Spesies	: <i>C striata</i>





Gambar 2.1 Ikan Haruan (*Channa striata*)

Tubuh ikan gabus (Gambar 2.1) umumnya berwarna coklat sampai hitam pada bagian atas dan coklat muda sampai keputih-putihan pada bagian perut. Kepala agak pipih dan bentuknya seperti ular dengan sisik-sisik besar diatas kepala, oleh sebab itu, dijuluki sebagai “*snake head*”. Sisi atas tubuh ikan gabus dari kepala hingga ekor berwarna gelap, hitam, kecoklatan atau kehijauan. Sisi tubuh bagian bawah berwarna putih mulai dagu ke belakang. Sisi samping bercoret tebal dan agak kabur, warna tersebut sering kali menyerupai lingkungan sekitarnya. Mulut ikan gabus besar, dengan gigi-gigi yang tajam. Sirip punggung memanjang dengan sirip ekor membulat di bagian ujungnya (Lisyanto ,Septyan 2009).

2.6.2 Komposisi ikan haruan

Ikan haruan mempunyai senyawa yang penting bagi tubuh seperti protein dan beberapa mineral. Kadar protein mencapai 25,5% dibandingkan protein dan lainnya, albumin ikan haruan mencapai 6,22% dan daging ikan haruan mengandung mineral seng dengan kadar 1,74 mg/100 gram (Fitriyani dan Fitriani, 2013). Kandungan senyawa-senyawa ini penting bagi proses sintesis



jaringan, seperti albumin, mineral seng (Zn), tembaga (Cu) dan besi (Fe) serta asam lemak tak jenuh. Albumin, Zn, Cu,Fe, dan asam lemak berperan penting untuk mempercepat proses penyembuhan luka berfungsi sebagai antiinflamasi dan mempercepat proliferasi (Agustin, 2016). Kandungan asam amino dan asam lemak pada ikan haruan juga memiliki efektivitas terhadap penyembuhan luka. Kedua senyawa ini dapat membantu proses pembentukan kembali kolagen dan jaringan epitel pada luka (Alauddin, 2016).

Albumin adalah protein pengangkut utama zat gizi mikro yaitu Zink (Zn). Albumin juga berfungsi meregulasi tekanan osmotik, meningkatkan permeabilitas sel, sebagai antioksidan, dan substansi transport sel antitrombosit. Defisiensi Fe dan Zn akan mengakibatkan sirkulasi darah ke jaringan berkurang (Hartini, 2015).

Penelitian lain tentang kandungan ekstrak haruan oleh Santoso tahun 2009 juga menyatakan bahwa ekstrak ikan haruan mengandung senyawa-senyawa penting bagi tubuh manusia diantaranya Zn, Cu dan Fe yang dapat meningkatkan kekebalan tubuh. Tembaga dapat meningkatkan vascular endothelial growth factor (VEGF) sehingga angiogenesis meningkat (Setiawan dkk 2015).

Selain kandungan diatas proporsi tulang ikan terhadap tubuh ikan mencapai 12,4%. Dalam 100 g tepung tulang ikan, terdapat 735 mg kalsium; 10 g protein; 44 mg lemak; 345 mg fosfor, 78 mg zat besi; 24,5 g abu; 0,1 mg karbohidrat dan mineral lainnya (Murniyati dkk, 2004).



2.7 Matrix Metaloproteinase -1 (MMP-1)

MMP terdiri dari 28 family yang disekresikan atau merupakan enzim transmembrane yang secara kolektif mampu memproses dan menurunkan berbagai protein matriks ekstraseluler (ECM) dan komponen membran dasar (BM). Dari jumlah ini terdapat 22 MMP yang ditemukan diekspresikan dalam jaringan manusia. MMP diklasifikasikan dalam beberapa yaitu: kolagenase intertisiel, gelatinase, tipe membran MMP, stromelysin, matrilysin dan MMP lainnya. Pada beberapa penelitian menunjukkan bahwa matriks metaloproteinase (MMP) mungkin ada di kompleks dentin-pulpa dan beberapa MMP tertentu berpartisipasi dalam regulasi mineralisasi matriks dentin. Kolagenase -1 (MMP-1), kolagenase -2 (MMP-8) dan kolagenase -3 (MMP-13) merupakan subfamily kolagenase yang mampu mendegradasi kolagen fibril tipe I, II, III, V dan IX (Andonovska, 2012).

MMP-1 disintesi oleh makrofag, fibroblas, dan sel dendritic, yang bertanggung jawab terhadap kelangsungan hidup sel. MMP-8 disintesis oleh neutrophil, menunjukkan sifat antitumor, anti-invasif karena peranannya dalam regulasi hormon reseptor. MMP-13 disekresikan oleh fibroblas (Prado dkk, 2016)

MMP-1 adalah kolagenase yang paling sering dikaitkan dengan modeling jaringan normal. Peranan MMP pada odontoblas mature diklasifikasi sebagai berikut: 1) Fungsi MMP pada gigi sehat dalam hal pembentukan dentin under fisiologis dan mineralisasi, 2) Partisipasi MMP pada degradasi matrix



selama cedera gigi, 3) Peranan MMP dalam dentinogenesis tersier, 4) Peranan MMP dalam inflamasi pulpa (Andonovska, 2012)

Matrix metalloproteinase (MMP-1) dan tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) terlibat dalam degradasi matriks ekstraseluler pada berbagai penyakit inflamasi. Sitokin proinflamasi seperti interleukin (IL)-1 dan tumor nekrosis factor (TNF-) akan memulai dan memperparah inflamasi yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan, sehingga ditemukan sitokin proinflamasi yang signifikan tinggi saat pulpa cedera. Degradasi kolagen memainkan peran terhadap destruksi selama pulpitis (Lin, 2001).). MMP-1 akan memotong triple helix dari fibril-forming kolagen, dalam kolagen tipe I MMP-1 membelah Gly⁷⁷⁵- Ile⁷⁷⁶ dari rantai 1 dan Gly⁷⁷⁵ - Leu⁷⁷⁶ dari rantai 2_(Lee 2019).

2.8 Serabut Kolagen

Kolagen merupakan komponen utama dari struktur makromolekul dalam pulpa gigi, yang disebut sebagai serabut kolagen (Sabir, 2016). Strukturnya dicirikan sebagai domain *triple helical*, yang dibentuk dari tiga rantai polipeptida yang terikat oleh ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik. Secara kimiawi kolagen mengandung dua karakteristik asam amino: hidroxyprolin dan hidroxylysin. Glycin, prolin, dan hidroxyprolin adalah 3 komponen asam amino

, tetapi setidaknya ada 28 jenis kolagen yang berbeda dalam komposisi, morfologi, distribusi dan fungsi (Hargreaves 2011).



Adanya jaringan granulasi yang banyak ditunjukkan dalam proses pemulihan awal yang diikuti dengan proliferasi fibroblas dan penurunan jumlah vaskularisasi dan jaringan fibroblas pada pembentukan kolagen. Jaringan granulasi secara bertahap digantikan oleh matriks ekstraseluler yang lebih elastis dan teratur yang mengandung sebagian besar kolagen tipe 1 dan akan dilanjutkan dengan mineralisasi membentuk dentin reparatif. Kolagen tipe I adalah kolagen yang paling dominan dalam dentin (86%) sedangkan kolagen tipe I dan II bisa ditemukan di pulpa. Kolagen tipe I disintesis dan disekresikan oleh odontoblas kemudian berpenetreasi ke matriks dentin, sementara fibroblas menghasilkan kolagen tipe I dan III dalam pulpa (Priyambono, 2008)

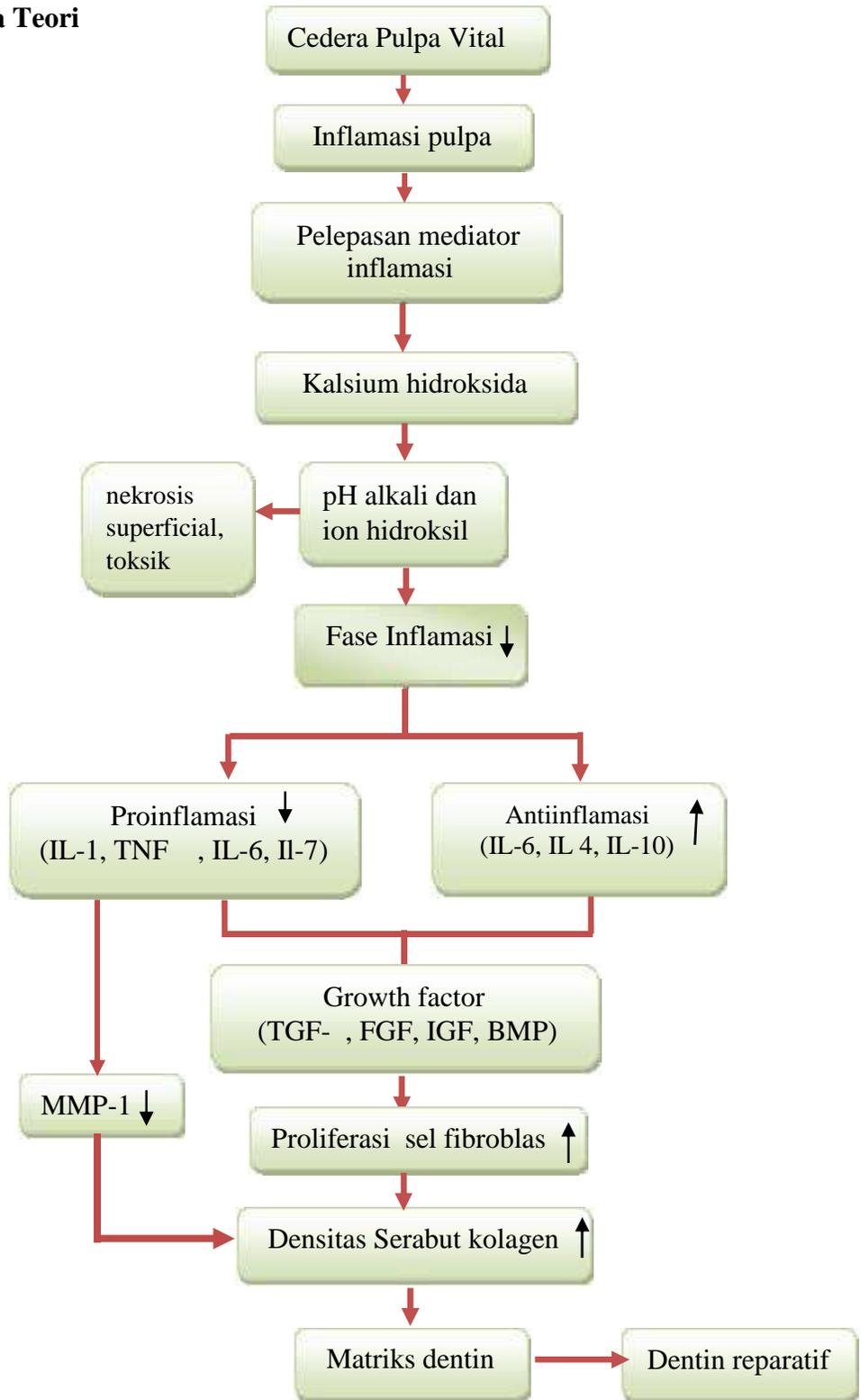
Biosintesis kolagen melalui proses tahapan modifikasi postranslasi polipeptida yang unik. Tahapan tersebut melalui langkah-langkah sebagai berikut:

- (1) Pembentukan rantai polipeptida oleh retikulum endoplasma kasar dalam poliribosom;
- (2) Hidroksilasi residu prolin dan lisin;
- (3) Glikosilasi hidroksilisin
- (4) Penyusunan rantai polipeptida dengan konfigurasi triple helix untuk membentuk prokolagen;
- (5) Pengemasan molekul prokolagen dalam vesikel sekretori, di golgi kompleks ;
- (6) Sekresi molekul prokolagen ke ruangan ekstraseluler,
- (7) Proses agregasi molekul prokolagen menjadi kolagen fibril;
- (8) pembentukan struktur cross link dari kolagen fibril untuk meningkatkan struktur

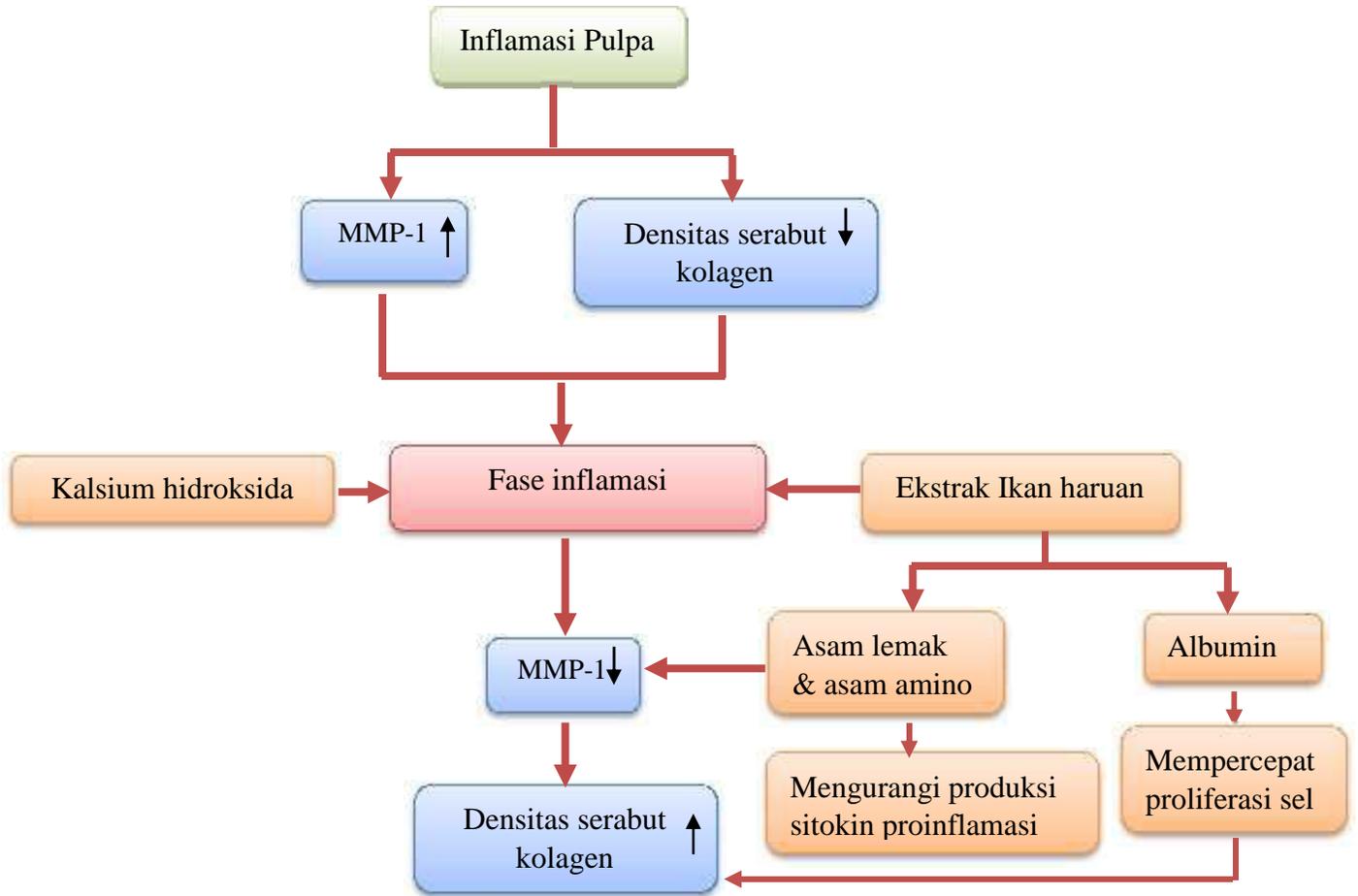
menjadikan serabut kolagen tersebut tidak dapat larut (Seltzer 2012).



2.9. Kerangka Teori



2.10. Kerangka Konsep



Kerangka konseptual ekstrak ikan haruan terhadap proses penyembuhan.



2.11 Hipotesis Penelitian



terjadi penurunan ekspresi MMP-1 dan peningkatan densitas kolagen pada tikus wistar yang mengalami inflamasi setelah aplikasi ekstrak ikan haruan (*striata*)