

**EFEKTIVITAS EKSTRAK TIMUN LAUT (HOLOTHUROIDEA SP.)  
TERHADAP JUMLAH SEL FIBROBLAS PADA TIKUS WISTAR YANG  
DIINDUKSI PERIODONTITIS**

**TESIS**



**OLEH :**

**RIZKY FATHHIYAH WAHAB**

**J035181008**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS**

**PROGRAM STUDI PERIODONSIA**

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2020**

**EFEKTIVITAS EKSTRAK TIMUN LAUT (HOLOTHUROIDEA  
SP.) TERHADAP JUMLAH SEL FIBROBLAS PADA TIKUS  
WISTAR YANG DIINDUKSI PERIODONTITIS**

TESIS

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

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

OLEH

**RIZKY FATHHIYAH WAHAB**

**J035181008**

Pembimbing :

1. Prof. Dr. drg. Mardiana Andi Adam., M.S.
2. Dr. drg. Arni Irawaty Djais, Sp. Perio (K)

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS

PROGRAM STUDI PERIODONSIA

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

**EFEKTIVITAS EKSTRAK TIMUN LAUT (HOLOTHUROIDEA SP.)  
TERHADAP JUMLAH SEL FIBROBLAS PADA TIKUS WISTAR YANG  
DIINDUKSI PERIODONTITIS**

oleh

**RIZKY FATHHIYAH WAHAB**

**J035181008**

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

Makassar, 3 Desember 2020

Pembimbing I,

Pembimbing II,

Prof. Dr. drg. Mardiana Andi Adam., M.S.  
Nip. 19551021 198503 2 001

Dr. drg. Arni Irawaty Djais, Sp. Perio (K)  
Nip. 19750130 200812 2 002

Mengetahui  
Ketua Program Studi (KPS)  
PPDGS Periodonsia FKG-UNHAS

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





**PENGESAHAN UJIAN TESIS**

**EFEKTIVITAS EKSTRAK TIMUN LAUT (*HOLOTHRUROIDEA SP.*)  
TERHADAP JUMLAH FIBROBLAS PADA TIKUS WISTAR YANG  
DIINDUKSI PERIODONTITIS**

Diajukan oleh

**RIZKY FATHHIYAH WAHAB**

**J035181008**

Telah disetujui :

Makassar, Desember 2020

Pembimbing I,

Prof. Dr. drg. Marjiana Andi Adam, MS  
Nip. 19851021 198503 2 001

Pembimbing II,

Dr. drg. Arni Irawaty Djais, Sp. Perio (K)  
Nip. 19750130 200812 2 002

Ketua Program Studi (KPS)  
Sp. Periodonsia FKG-UNHAS

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

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi  
Universitas Hasanuddin

dr. Muhammad Rusli, M.Kes., Ph.D., Sp.BM(K)  
Nip. 19730702 200112 1 001



**TESIS**

**EFEKTIVITAS EKSTRAK TIMUN LAUT (HOLOTHUROIDEA SP.)  
TERHADAP JUMLAH SEL FIBROBLAS PADA TIKUS WISTAR YANG  
DIINDUKSI PERIODONTITIS**

Oleh :

**RIZKY FATHHIYAH WAHAB**  
**J035181008**

Telah Disetujui  
Makassar, 3 Desember 2020

1. Penguji I : Prof. Dr. drg. Mardiana Andi Adam., M.S.
2. Penguji II : Dr. drg. Arni Irawaty Djais, Sp. Perio (K)
3. Penguji III : Dr. drg. Nurlindah Hamrun, M.Kes
4. Penguji IV : drg. Surijana Mappangara, Sp. Perio (K)
5. Penguji V : Prof.Dr.drg. Sri Oktawati, Sp.Perio(K)

Mengetahui

Ketua Program Studi (KPS)  
PPDGS Periodonsia FKG-UNHAS

**Prof.Dr.drg. Sri Oktawati, Sp.Perio(K)**

Nip. 19641003 199002 2 001



## SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : RIZKY FATHHIYAH WAHAB

NIM : J035181008

Program studi : Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Periodonsia

Fakultas Kedokteran Gigi

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

Makassar, Desember 2020



Yang menyatakan

RIZKY FATHHIYAH WAHAB



## KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah Subhanahu wata'ala, Yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang, Yang Maha Kuasa lagi Maha Perkasa yang menguasai seluruh alam semesta. Hanya kepadaMu hamba menyembah dan hanya kepadamu hamba memohon petunjuk, berkat Rahmat dan hidayahmu sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis akhir (KTA) dengan judul “Efektivitas Ekstrak Timun Laut (*Holothuroidea Sp.*) terhadap Jumlah Sel Fibroblas pada Tikus Wistar yang Diinduksi Periodontitis.” yang merupakan salah satu syarat untuk mencapai gelar Spesialis Periodonsia. Tak lupa pula penulis panjatkan doa dan shalawat kepada Rasulullah shallallahu ‘alaihi wasallam yang telah membimbing dan menuntun kita dari alam kegelapan ke alam yang terang benderang, serta kepada keluarga beliau, para sahabat, dan pengikutnya yang tetap istiqomah dijalanNya hingga hari akhir.

Selesainya karya tulis ini bukan hanya hasil jerih payah penulis sendiri, melainkan tidak lepas dari berbagai pihak yang telah banyak membantu dan mendukung kami. Oleh karena itu pada kesempatan ini dengan segenap kerendahan dan ketulusan hati, izinkanlah penulis menghaturkan banyak terima kasih kepada semua pihak yang telah banyak memberikan bantuan dan dukungan baik dari segi materi maupun non materi kepada ;

1. Prof. Dr. drg. Mardiana Andi Adam., M.S. selaku pembimbing pertama atas bimbingan dalam mengarahkan, dukungan yang besar berupa ilmu, waktu dan fikiran yang diluangkan, doa yang diberikan serta kesabarannya sehingga dapat terselesaikannya karya tulis ini.

2. Dr. drg. Arni Irawaty Djais, Sp.Perio (K) selaku pembimbing kedua atas bimbingan dalam mengarahkan, dukungan yang besar berupa ilmu, waktu dan pikiran yang diluangkan, Doa yang diberikan serta kesabarannya hingga dapat terselesaikannya karya tulis ini.
3. Prof. Dr. drg. Sri Oktawati., Sp.Perio (K) selaku ketua program studi spesialis periodonsia, sebagai ibu kami yang telah memimbing dan mengarahkan dengan segenap jiwa raganya selama pendidikan serta dapat terselesaikannya karya tulis ini.
4. drg. Surijana Mappangara Sp.Perio (K) selaku penguji yang telah membimbing dan mengarahkan,serta memberikan motivasi hingga dapat terselesaikannya karya tulis ini.
5. Prof. Dr. drg. Dwia Aries Tina Palubuhu, MA selaku rector Unhas.
6. drg. Muhammad Ruslin, M.Kes., Ph.D.,Sp.BM(K) selaku dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin yang telah mengajarkan ilmu dan memberikan dukungan.
7. Dr. drg. Nurlindah Hamrun, M.Kes selaku penguji yang telah memberikan banyak ilmu dan dukungan kepada kami.
8. Seluruh staf dosen PPDGS Periodosia Unhas atas segala ilmu pengetahuan serta pengalamannya yang sangat berharga bagi penulis.Staf pegawai bagian PPDGS Periodonsia (Mirna) dan staf pegawai RSGM FKG Unhas yang telah banyak memberikan bantuan selama penulis menjalani pendidikan.



9. Terkhusus kepada kedua orang tua kami H. Abd. Wahab Jafar, SE., MM. dan Hamdiah S.E., M.Pd yang telah memberikan doa, dukungan yang besar, motivasi serta menjadi alasan terkuat dari kami untuk menyelesaikan pendidikan. Kepada Mertua kami H. Darul Banda dan Hj. Takwati Golo yang juga telah memberikan doa dan dukungannya kepada kami selama pendidikan.
10. Suamiku Apt. Muhammad Asrul Darul.,S.Farm yang selalu berada disampingku memberikan dukungan, motivasi, membantu dalam setiap kesulitan. Terima kasih karena telah memberi izin melanjutkan pendidikan. Kepada anakku Rumaisha Almahyra yang menjadi alasan terbesarku menyelesaikan pendidikan tepat waktu.
11. Saudara-saudaraku Fauzi, Fajrin, Rifkah, Mila, Dila, dan Afif yang telah memberikan doa dan dukungan. Keluarga besar H. Hamid Maming yang telah memberikan dukungan dan motivasi selama penulis menjalani pendidikan.
12. Teman seperjuangan X Warrior, kak Lani, kak Sari, Tris, Kak Sigit, Dita, Kak Uni, kak Ira, Kak Ani dan Kak Ima yang telah menjadi saudara kami selama pendidikan, saling mendukung, membantu dan memotivasi dalam setiap waktu. Serta The twelve, sigma, dan Soju yang telah memeberikan doa dan dukungan selama penulis menjalani pedidikan.
13. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah ikut berperan dan membantu hingga selesainya karya tulis ini.

Penulis menyadari bahwa karya tulis ini masih terdapat banyak kekurangan sehingga masih jauh dari kesempurnaan. Oleh sebab itu, kritik dan saran senantiasa diharapkan dapat membantu memperbaiki kualitas karya-karya berikutnya demi perkembangan ilmu pengetahuan dimasa akan datang. Akhir kata semoga karya tulis ini dapat bermanfaat bagi kita semua serta perkembangan ilmu kedokteran gigi khususnya dibidang periodonsia.

*Billahi Taufiq Walhidayah*

*Wassalamu 'alaikum warahmatullahi wabarakatuh*

Makassar, Desember 2020

Penulis

## ABSTRAK

**Latar belakang :** Periodontitis adalah penyakit periodontal yang umum dan kompleks ditandai dengan kerusakan jaringan pendukung keras dan lunak gigi, termasuk tulang alveolar dan ligamentum periodontal. Faktor utama penyebab periodontitis adalah bakteri gram negatif anaerob. Penyakit periodontal menyebabkan kehilangan perlekatan jaringan periodontal dan sementum yang terpapar lingkungan rongga mulut, sehingga mengakibatkan akumulasi plak, pembentukan kalkulus gigi, hilangnya struktur kolagen, dan menurunnya kemampuan pertumbuhan sel serta kelangsungan hidup fibroblas yang berperan dalam regenerasi atau pembentukan perlekatan jaringan yang baru. Pada perawatan periodontitis, skeling dan root planing merupakan prosedur yang tidak terpisahkan dan merupakan dasar bagi keberhasilan perawatan pada semua bentuk terapi periodontal. Beberapa agen kemoterapi saat ini tersedia untuk mengobati penyakit periodontal. Terapi antibiotik secara sistemik dan lokal dapat mengurangi bakteri pada periodonsium. Selain itu, pemberian antiinflamasi nonsteroid (NSAID) juga dapat digunakan sebagai terapi tambahan. Namun, pemberian antibiotik secara sistemik memiliki potensi risiko resistensi bakteri, munculnya infeksi oportunistik, dan kemungkinan alergi. Salah satu alternatif yang dapat digunakan adalah terapi herbal. Timun laut atau yang lebih dikenal dengan nama timun laut, merupakan hewan invertebrata laut. Timun laut telah lama digunakan sebagai makanan dan obat tradisional di negara Asia karena kandungan bahan bioaktifnya. Ekstrak timun laut telah terbukti memiliki efek antimikroba, antikoagulan dan antitrombotik, menurunkan kadar kolesterol dan lemak darah, anti kanker, anti tumor, imunostimulan, antirematik, antimalaria, antivirus, antijamur. **Tujuan penelitian :** Penelitian ini bertujuan untuk melihat efektifitas ekstrak timun laut terhadap peningkatan jumlah sel fibroblas pada tikus wistar yang diinduksi periodontitis. **Metode penelitian :** Jenis penelitian ini adalah *post-test with control group design*. Hewan coba tikus wistar yang sebelumnya diinduksi periodontitis dengan injeksi bakteri *Porphyromonas gingivalis* ke sulkus gigi insisivus rahang bawah. Dikelompokkan menjadi kelompok kontrol yang hanya diberikan terapi SRP (skeling root planning) dan kelompok perlakuan yang di skeling root planning dan diberi ekstrak timun laut dengan total sampel 24 ekor. Dekapitasi dilakukan pada hari ke-3 dan ke-7 yang dilanjutkan dengan tahapan pemrosesan jaringan, pembuatan preparat histologis dan pengamatan dengan menggunakan mikroskop. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan jumlah sel fibroblas.

**Kata kunci :** Periodontitis, ekstrak timun laut, dan Fibroblas.

## ABSTRACT

**Background:** Periodontitis is a common and complex periodontal disease characterized by damage to the hard and soft supporting tissues of the teeth, including the alveolar bone and periodontal ligament. The main factor causing periodontitis is anaerobic gram-negative bacteria. Periodontal disease causes loss of attachment of periodontal tissue and cementum to exposure to the oral environment, resulting in plaque accumulation, dental calculus formation, loss of collagen structure, and decreased ability for cell growth and fibroblast survival which plays a role in regeneration or formation of new tissue adhesions. In the treatment of periodontitis, scaling and root planing are integral procedures and are the basis for successful treatment of all forms of periodontal therapy. Several chemotherapy agents are currently available to treat periodontal disease. Systemic and local antibiotic therapy can reduce bacteria in the periodontium. The administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can also be used as an adjunct therapy. However, systemic administration of antibiotics has a potential risk of bacterial resistance, the emergence of opportunistic infections, and possible allergies. One alternative that can be used is herbal therapy. Sea cucumber or better known as sea cucumber is a marine invertebrates animal. Sea cucumber has long been used as food and traditional medicine in Asian countries because of its bioactive ingredients. Sea cucumber extract has been shown to have antimicrobial, anticoagulant, and antithrombotic effects, lower cholesterol and blood fat levels, anti-cancer, anti-tumor, immunostimulant, anti-rheumatic, antimalarial, antiviral, and antifungal. **Objective:** This study aims to determine the effectiveness of sea cucumber extract in increasing the number of fibroblast cells in Wistar rats induced by periodontitis. **Method:** This type of research is a post-test with control group design. The experimental animal of Wistar rats previously induced periodontitis by injection of *Porphyromonas gingivalis* bacteria into the groove of the mandibular incisors. They were grouped into a control group that was only given SRP therapy (root planning scaling) and a treatment group that was given root planning scaling and was given sea cucumber extract with a total sample of 24 individuals. Decapitation was carried out on the 3rd and 7th days followed by the stages of tissue processing, making histological preparations, and observing using a microscope. Furthermore, the number of fibroblasts is examined.

**Keywords:** Periodontitis, sea cucumber extract, and fibroblasts.



## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	i
<b>ABSTRAK</b> .....	xi
<b>DAFTAR ISI</b> .....	xiii
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xv
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xvi
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Manfaat penelitian.....	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1 Periodontitis.....	5
2.1.1 Etiologi dan Pathogenesis Periodontitis.....	5
2.1.2 Respon Inflamasi .....	7
2.1.3 Sel fibroblas dan penyembuhan jaringan periodontal.....	11
2.2 Timun laut .....	13
2.2.1 Morfologi dan Anatomi Timun laut .....	13
2.2.2 Klasifikasi dan Jenis timun laut.....	15
2.2.3 Komponen bioaktif timun laut .....	16
<b>BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESA</b>	
3.4 Kerangka Teori .....	19
3.5 Kerangka Konsep.....	20
3.6 Kerangka Konsep.....	20
<b>BAB IV METODOLOGI PENELITIAN</b>	
4.1 Rancangan Penelitian.....	21
4.2 Waktu dan Tempat Penelitian .....	21
4.3 Besar Sampel Penelitian .....	21

4.4 Defenisi Operasional Variabel Penelitian .....	22
4.5 Instrumen Pengambilan Data .....	22
4.6 Metode Pengumpulan Data .....	22
4.6.1 Persiapan Penelitian .....	22
4.6.2 Pelaksanaan Penelitian.....	25
4.7 Analisa Data .....	26
4.8 Etik penelitian .....	26
4.9 Alur penelitian.....	27
<b>BAB V HASIL PENELITIAN</b>	
5.1 Hasil penelitian.....	28
5.2 Uji Statistik.....	29
<b>BAB VI PEMBAHASAN.....</b>	<b>32</b>
<b>BAB VII SIMPULAN DAN SARAN</b>	
7.1 Kesimpulan .....	35
7.2 Saran .....	35
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>36</b>

## DAFTAR TABEL

1. Tabel 1. Rerata kedalaman poket berdasarkan kelompok pada awal, hari ketiga dan hari ketujuh.....30
2. Tabel 2. Perbandingan rerata jumlah sel fibroblast tiap kelompok pada hari ketiga dan hari ketujuh.....31
3. Tabel 3. Perbedaan rerata jumlah sel fibroblas berdasarkan waktu pengamatan pada kelompok kontrol dan perlakuan.....32

## DAFTAR GAMBAR

1. Gambar 1. Morfologi *Sea cucumber*.....15
2. Gambar 2. A) *Stichopus japonicas*, B) *Holothuria scabra*, C) *Actinopyga mauritiana* and D) *Holothuria fuscogilva*.....17
3. Gambar 3. Gambaran histologis sel fibroblas pada kelompok kontrol hari ke-3 (a), hari ke-7 (b).....29
4. Gambar 3. Gambaran histologis sel fibroblas pada kelompok perlakuan hari ke-3 (a), hari ke-7 (b).....29
5. Gambar 5. Diagram perbedaan Rerata kedalaman poket berdasarkan kelompok pada awal, hari ketiga dan hari ketujuh.....30
6. Gambar 6. Diagram perbedaan Rerata jumlah sel fibroblast berdasarkan kelompok pada hari ke-3 dan ke-7.....31



## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Periodontitis adalah penyakit periodontal yang umum dan kompleks ditandai dengan kerusakan jaringan pendukung keras dan lunak gigi, termasuk tulang alveolar dan ligamentum periodontal. Faktor utama penyebab periodontitis adalah bakteri gram negatif anaerob terutama *Agregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* dan *Prevotella intermedia*.<sup>1,2</sup> Bakteri tersebut akan mengeluarkan toksin lipopolisakarida (LPS) yang dapat menginduksi aktivitas seluler di jaringan periodontal khususnya pada tulang alveolar.<sup>3</sup>

Penyakit periodontal menyebabkan kehilangan perlekatan jaringan periodontal dan sementum yang terpapar lingkungan rongga mulut, sehingga mengakibatkan akumulasi plak, pembentukan kalkulus gigi, hilangnya struktur kolagen, dan menurunnya kemampuan pertumbuhan sel serta kelangsungan hidup fibroblas yang berperan dalam regenerasi atau pembentukan perlekatan jaringan yang baru.<sup>3</sup>

Pada perawatan periodontitis, skeling dan root planing merupakan prosedur yang tidak terpisahkan dan merupakan dasar bagi keberhasilan perawatan pada semua bentuk terapi periodontal. Beberapa agen kemoterapi saat ini tersedia untuk mengobati penyakit periodontal. Terapi antibiotik secara sistemik dan local dapat mengurangi bakteri pada periodonsium. Selain itu, pemberian antiinflamasi nonsteroid (NSAID) juga dapat

digunakan sebagai terapi tambahan.<sup>4</sup> Namun, pemberian antibiotik secara sistemik memiliki potensi risiko resistensi bakteri, munculnya infeksi oportunistik, dan kemungkinan alergi. Pemberian NSAID jangka panjang kemungkinan juga memiliki efek berbahaya seperti gangguan pencernaan dan perdarahan, kerusakan ginjal dan hati, gangguan sistem saraf pusat, penghambatan agregasi platelet, waktu pendarahan berkepanjangan, kerusakan sumsum tulang, serta reaksi hipersensitivitas.<sup>5</sup> Salah satu alternatif yang dapat digunakan adalah terapi herbal. Bahan alam dianggap sangat bermanfaat dan jarang menimbulkan efek samping yang merugikan dibandingkan obat dari bahan sintesis.<sup>2</sup>

Timun laut atau yang lebih dikenal dengan nama timun laut, merupakan hewan invertebrata laut. Timun laut telah lama digunakan sebagai makanan dan obat tradisional di negara Asia karena kandungan bahan bioaktifnya seperti triterpene, glikosida, karotenoid, peptide bioaktif, vitamin, mineral asam lemak tidak jenuh, kolagen, gelatin, kondroitin sulfat dan asam amino. Timun laut selain memiliki nilai nutrisi yang baik juga memiliki keuntungan bagi kesehatan. Ekstrak timun laut telah terbukti memiliki efek antimikroba, antikoagulan dan antitrombotik, menurunkan kadar kolesterol dan lemak darah, anti kanker, anti tumor, imunostimulan, antirematik, antimalaria, antivirus, antijamur.<sup>6,7,8</sup>

Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa timun laut memiliki khasiat lain yaitu dapat melancarkan peredaran darah dalam tubuh, mencegah penyumbatan kolesterol pada pembuluh darah, melancarkan fungsi ginjal,

meningkatkan kadar metabolisme, membantu arthritis, diabetes mellitus dan hipertensi serta mempercepat penyembuhan luka, baik luka luar maupun luka dalam. Pada proses penyembuhan termasuk dalam perawatan periodontitis secara umum melalui tiga fase utama, yaitu fase inflamasi, proliferasi, dan maturasi. Pada fase inflamasi ditandai dengan adanya aktivitas sel neutrofil dan makrofag. Pada fase proliferasi ditandai dengan adanya fibroblas dan epitelisasi, sedangkan pada fase maturasi ditandai dengan terjadinya penyembuhan luka.<sup>9,7</sup>

Penelitian yang dilakukan Mulawarmanti 2019. menunjukkan bahwa timun laut mengandung protein yang tinggi, sangat baik untuk penyembuhan luka. Protein dan asam amino berperan sebagai penyusun dasar dalam proses perbaikan jaringan tubuh. Ketersediaan protein mempercepat regenerasi jaringan pada penyembuhan luka seperti luka post ekstraksi dan ulcer.<sup>7</sup>

Berdasarkan latar belakang yang telah kami paparkan, peneliti berniat untuk mengidentifikasi efektivitas ekstrak timun laut terhadap peningkatan jumlah fibroblast pada hewan coba tikus wistar yang diinduksi periodontitis.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah ekstrak timun laut efektif terhadap peningkatan jumlah sel fibroblast pada tikus wistar yang diinduksi periodontitis?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### a. Tujuan umum

Untuk melihat efektifitas ekstrak timun laut terhadap peningkatan jumlah sel fibroblas pada tikus wistar yang diinduksi periodontitis.

### b. Tujuan khusus

Untuk melihat efektifitas ekstrak timun laut sebagai antiinflamasi terhadap peningkatan jumlah sel fibroblas pada tikus wistar yang diinduksi periodontitis.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

a. Memberikan hasil mengenai efektifitas ekstrak timun laut terhadap penyakit periodontal.

b. Memberikan manfaat ilmu pengetahuan mengenai penggunaan ekstrak timun laut sebagai perawatan tambahan terhadap penyakit periodontitis.



## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Periodontitis**

Periodontitis adalah kondisi inflamasi, multifaktorial, dan progresif dengan akumulasi plak dan kalkulus, ditandai dengan perubahan ekologi microbiome subgingiva. Kondisi ini mengarah pada kerusakan yang lambat tapi progresif pada jaringan periodonsium.<sup>10</sup>

Bakteri *orange complex* yang terdiri dari bakteri gram negatif anaerob seperti *Fusobacterium nucleatum* biasanya terdapat pada penyakit periodontal awal. Ketika penyakit periodontal berkembang menjadi lebih buruk, terjadi perubahan mikrobiota menjadi yang disebut bakteri *red complex*, yang terdiri dari *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, dan *Tannerella forsythia*<sup>11,12,13,14</sup>

Tanda klinis periodontitis adalah terjadi inflamasi gingiva (perubahan warna dan tekstur gingiva), pembentukan poket, kehilangan perlekatan periodontal dan kehilangan tulang alveolar. Gingiva penderita periodontitis menjadi lebih lunak dan berwarna merah mengkilat, stippling pada gingiva cekat menghilang, terjadi mobilitas gigi, margin gingiva yang membulat atau berbentuk kawah serta disertai dengan resesi gingiva.<sup>2,15</sup>

##### **2.1.1 Etiologi dan Pathogenesis Periodontitis**

Sejumlah bakteri spesifik, seperti gingiva *porphyromonas* (*P. gingivalis*), *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (sebelumnya dikenal sebagai *Actinobacillus*

*actinomycetemcomitans*), *prevotella intermedia*, dan lain-lain termasuk *Fusobacterium nucleatum*, *Wolinella recta*, dan *spirochetes*, telah dikaitkan dengan penyakit periodontal yang parah. Bahkan saat ini, disebut bakteri "Red complex" (*P. gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*) sebagai faktor etiologi primer pada penyakit periodontal yang paling umum dari periodontitis kronis.<sup>16</sup>

Akumulasi bakteri memulai perubahan vascular yang khas dari reaksi inflamasi. Menyebabkan kebocoran cairan dan migrasi yang aktif dari PMN atau neutrophil, keluar dari pembuluh darah dan ke sulkus gingiva. Perubahan ini dimulai beberapa jam setelah akumulasi plak. Dalam beberapa hari, limfosit menumpuk pada epitel junctional, dan fibroblast didaerah tersebut menunjukkan perubahan morfologi. Bakteri dan produknya berinteraksi dengan epitel junctional dan masuk kedalam jaringan ikat. Akumulasi bakteri, produk berat molekul rendah larut, seperti amina dan hydrogen sulfide dengan mudah melewati epitelium dan memulai perubahan inflamasi pada jaringan. Produk kemotaktik yang besar dari bakteri masuk ke jaringan dan megaktifkan molekul adesi pada pembuluh darah kecil tepat dibawah epitel junctional dan pada sel inflamasi dan sel imun yang beredar dalam darah. Proses ini menghasilkan masuknya secara bertahap dan berurutan dari populasi sel yang berbeda, dimulai dengan PMN dan dilanjutkan oleh makrofag dan limfosit.<sup>17</sup>

Terdapat peningkatan yang besar dalam jumlah leukosit, khususnya neutrophil, bermigrasi melalui epitel junctional, jaringan ikat, dan masuk ke sulkus atau poket. Kolagen dan komponen lainnya dari matrik ekstraselulersekitar pembuluh darah kecil di darah tersebut hancur. Jika bakteri bakteri tetap ada, epitel junctional berproliferasi, meluas kearah apical sepanjang permukaan akar, dan berubah menjadi ulserasi poket epitel. Sel T, makrofag, dan neutrophil semuanya ada dan diaktifkan meskipun lesi histologi didominasi oleh sel B. sel b yang diaktifkan berdiferensiasi menjadi sel plasma penghasil antibody. Ekspresi dari respon imun dan inflamasi pada jaringan periodontal dikendalikan secara local, karena pola antibody local pada jaringan gingiva pasien periodontitis berbeda dari pola sistemik yang kronis, peradangan yang berkepanjangan, dan paparan endotoksin, beberapa mekanisme imun mulai berhenti dan mengalami kerusakan.<sup>17</sup>

### **2.1.2 Respon Inflamasi**

Proses inflamasi dan imun yang berkembang di jaringan periodontal sebagai respons terhadap keberadaan bioilm subgingiva yang lama dapat menyebabkan kerusakan jaringan yang dapat mengarah pada tanda dan gejala klinis penyakit periodontal. Respon inflamasi ditandai dengan peningkatan produksi sitokin yang diketahui terlibat patogenesis periodontal. Pada periodontitis, faktor pemicu adalah bioilm subgingiva. Adapun jenis-jenis mediator utama yang mengatur respons host dalam periodontitis sebagai berikut:<sup>4</sup>

### *Sitokin*

Sitokin memainkan peran mendasar dalam peradangan dan kunci mediator inflamasi pada penyakit periodontal. Sitokin bertindak sebagai pembawa pesan untuk mengirimkan sinyal dari satu sel ke yang lain. Sitokin berikatan dengan reseptor spesifik pada sel target dan memulai pensinyalan intraseluler yang menghasilkan perubahan fenotipik perubahan sel oleh regulasi gen yang diubah. Sitokin efektif dalam konsentrasi yang sangat rendah, mereka diproduksi sementara dalam jaringan, dan bertindak secara lokal di jaringan di mana mereka diproduksi. Sitokin mampu menginduksi ekspresi mereka sendiri baik secara otokrin atau parakrin, dan memiliki efek pleiotropic (mis., beberapa aktivitas biologis) pada sejumlah besar jenis sel. Sitokin diproduksi oleh sejumlah besar tipe sel, termasuk sel inflamasi (mis., neutrofil, makrofag, limfosit), serta sel residen dalam periodonsium (mis., fibroblas, sel epitel). Sinyal sitokin, disebar, dan memperkuat respon imun, mengatur respons imun-inflamasi serta untuk memerangi infeksi. Mereka memiliki efek biologis yang mendalam yang juga menyebabkan kerusakan jaringan dengan peradangan kronis; produksi sitokin yang berkepanjangan dan berlebihan serta mediator peradangan lainnya dalam periodonsium menyebabkan kerusakan jaringan yang mencirikan penyakit tanda - tanda klinis. Sebagai contoh, sitokin memediasi jaringan ikat dan alveolar penghancuran tulang melalui induksi fibroblas dan osteoklas untuk menghasilkan enzim proteolitik

(mis., MMPs) yang memecah structural komponen jaringan ikat. Sitokin tidak bertindak sendiri; lebih tepatnya, mereka berfungsi dalam jaringan yang lexible dan kompleks yang melibatkan efek proinflamasi dan antiinflamasi dan yang menyatukan aspek dari kekebalan. Sitokin memainkan peran pada semua tahap respon imun pada penyakit periodontal.<sup>4</sup>

### *Prostaglandin*

Prostaglandin (PG) adalah sekelompok senyawa lipid yang diturunkan dari asam arakidonat, asam lemak tak jenuh yang ditemukan dalam membran plasma sebagian besar sel. Asam arakidonat dimetabolisme oleh cyclooxygenase-1 dan 2 (COX-1 dan COX-2) untuk menghasilkan rangkaian dari senyawa terkait yang disebut *prostanoids*, yang termasuk PG, thromboxanes, dan prostacyclins. PG adalah mediator penting peradangan, terutama prostaglandin E2 (PGE2), yang dihasilkan dalam vasodilatasi dan menginduksi produksi sitokin oleh berbagai sel jenis. COX-2 diatur oleh IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , dan LPS bakteri, sehingga menghasilkan peningkatan produksi PGE2 dalam jaringan yang terinflamasi. PGE2 diproduksi oleh berbagai jenis sel dan yang paling signifikan dalam periodonsium oleh makrofag dan fibroblas. PGE2 dihasilkan dalam induksi MMP dan resorpsi tulang osteoklastik, dan memiliki peran utama dalam berkontribusi terhadap kerusakan jaringan yang menjadi ciri periodontitis.<sup>4</sup>

### *Matrik metaloproteinase*

MMP adalah keluarga enzim proteolitik yang menurunkan molekul ekstraseluler matriks seperti kolagen, gelatin, dan elastin. Mereka diproduksi oleh berbagai jenis sel, termasuk neutrofil, makrofag, fibroblas, sel epitel, osteoblas, dan osteoklas.<sup>18</sup> Nomenklatur MMP telah didasarkan pada persepsi bahwa masing-masing enzim memiliki substrat spesifik sendiri; misalnya, MMP-8 dan MMP-1 keduanya kolagenase (mereka memecah kolagen). Namun, sekarang diakui bahwa MMP biasanya menurunkan banyak substrat. Klasifikasi berbasis substrat masih digunakan, namun MMP dapat dibagi menjadi kolagenase, gelatinase / tipe IV collagenases, stromelysins, matrilysins, metalloproteinases tipe membran, dan lainnya. MMP disekresi dalam bentuk laten (tidak aktif) dan diaktifkan oleh pembelahan proteolitik bagian dari enzim laten. Ini dicapai oleh protease, seperti cathepsin G, diproduksi oleh neutrofil. MMP dihambat oleh inhibitor proteinase, yang memiliki sifat antiinflamasi. Inhibitor kunci MMP yang ditemukan dalam serum termasuk glikoprotein  $\alpha$ 1-antitrypsin dan  $\alpha$ 2-macroglobulin, sebuah plasma besar protein yang diproduksi oleh hati yang mampu menonaktifkan lebar berbagai proteinase. Inhibitor MMP yang ditemukan di jaringan termasuk inhibitor jaringan metalloproteinases (TIMPs), yang diproduksi oleh banyak jenis sel; yang paling penting di penyakit periodontal adalah TIMP-1.<sup>4,18</sup>

### **2.1.3 Sel fibroblast dan penyembuhan jaringan periodonal**

Proses penyembuhan membutuhkan tiga jenis sel. Pertama, sel epitel yang terus beregenerasi. Kedua, sel fibroblast dan endotel yang bereplikasi dengan kecepatan tinggi jika terdapat rangsangan untuk memulihkan jaringan. Dan sel-sel system saraf tepid an odontoblas.<sup>19</sup> Fibroblas berasal dari sel masenkim yang bertanggung jawab untuk memproduksi sebagian besar matriks ekstraselular dari jaringan ikat interstisial dan terpenting pada proses penyembuhan dan perbaikan.<sup>20</sup>

Secara histologis, inflamasi kronis ditandai dengan adanya jaringan granulasi dan sel mononuklear. Secara klinis periodontitis ditandai dengan kehilangan perlekatan dan secara histologi didominasi sel netrofil dan fibroblas. Penyembuhan periodontitis merupakan proses kompleks dengan melibatkan berbagai factor baik internal maupun eksternal. Pada prinsipnya proses penyembuhan periodontitis sama dengan penyembuhan luka. Pada 24 jam pertama setelah terjadi inflamasi terjadi peningkatan sel jaringan ikat yang baru terutama angioblas tepat dibawah lapisan daerah yang mengalami peradangan. Setelah proses inflamasi berkurang, dilanjutkan dengan proses fibroplasia tahap awal yaitu migrasi dan proliferasi fibroblast didaerah jejas. Pada hari ketiga, jumlah fibroblast muda terlokalisir pada darah jejas. Fibroblas dalam jaringan berpindah dari tepi luka sepanjang benang-benang fibrin di luka. Sintesis kolagen oleh fibroblast dimulai relatif awal pada proses penyembuhan yaitu pada hari ketiga sampai kelima dan berlanjut terus

sampai beberapa minggu tergantung ukuran luka. Sintesis kolagen oleh fibroblas mencapai puncaknya pada hari kelima sampai hari ketujuh. Selanjutnya proses penyembuhan memasuki fase remodeling pada hari ke empat belas.<sup>21</sup>

Tiga tahap dasar proses penyembuhan luka yaitu inflamasi, proliferasi, dan maturasi. Inflamasi merupakan respon awal dari adanya injuri pada jaringan. Tubuh melakukan suatu pertahanan dengan tujuan membatasi jumlah kerusakan dan mencegah terjadinya injuri lebih lanjut dan melibatkan rangkaian aktivitas enzim, pelepasan mediator inflamasi, ekstrasvasi cairan dan perbaikan jaringan. Tahap selanjutnya adalah proliferasi dimana terjadi migrasi migrasi dan proliferasi fibroblas dan sel endotel yang berlanjut dengan munculnya jaringan granulasi yang secara histologis dapat dilihat proliferasi fibroblast dan kapiler baru yang halus dalam matriks ekstraseluler yang longgar.<sup>21,22</sup>

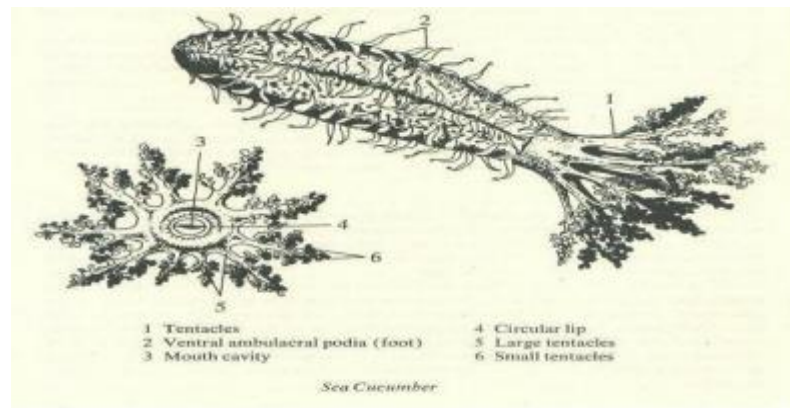
Fibroblas merupakan sel dengan bentuk tidak beraturan, agak gepeng dengan banyak cabang dan dari samping terlihat berbentuk gelondong atau uniform. Sitoplasmanya bergranula halus dan mempunyai inti lonjong, besar ditengah dengan satu atau dua anak inti jelas. Fibroblas dikenal sebagai sel tetap pada jaringan ikat, tetapi sel ini masih dapat melakukan pergerakan pada jaringan ikat dan berperan pada regenerasi jaringan yang rusak akibat peradangan atau trauma.<sup>21,23</sup>



## **2.2 Timun laut**

### **2.2.1 Morfologi dan Anatomi Timun laut**

Timun laut adalah hewan tidak bertulang belakang dengan tubuh berbentuk silinder memanjang dengan garis oral dan aboral sebagai sumbu yang menghubungkan bagian anterior dan posterior. bentuk tersebut menyerupai mentimun sehingga timun laut dikenal dengan nama mentimun laut (sea cucumber). mulut dan anus terletak di ujung poros berlawanan, yaitu mulut di anterior dan anus di posterior, di sekitar mulut timun laut terdapat tentakel yang dapat dijulurkan dan ditarik dengan cepat. tentakel merupakan modifikasi kaki tabung yang berfungsi untuk menangkap makanan. timun laut termasuk salah satu hewan berkulit duri atau echinodermata, tetapi duri-duri pada timun laut tidak dapat dilihat dengan mata biasa karena sangat kecil dan hanya dapat dilihat dengan menggunakan mikroskop. duri-duri timun laut merupakan butir-butir kapur mikroskopis yang letaknya tersebar dalam lapisan epidermis. dinding tubuh timun laut bersifat elastis, dengan mulut di bagian anterior dan anus di bagian posterior, dengan panjang tubuh dewasa untuk spesies terkecil 2,54 cm ukuran terpanjang 90 cm, sedangkan spesies timun laut pasir mempunyai ukuran 25-35 cm. pada saat hidup bobotnya dapat mencapai 500 g. menurut bandaranayake dan panjang timun laut dapat mencapai 60 cm dengan bobot 2 kg.<sup>24,25</sup>



Gambar 1. Morfologi *Sea cucumber*

Permukaan tubuh timun laut tidak bersilia dan diselimuti lapisan kapur yang ketebalannya dipengaruhi umur. kondisi mulut yang membujur ke anus terdapat lima deret kaki tabung (ambulaceral), tiga deret kaki tabung berpenghisap (trivium) terdapat di perut berperan dalam pergerakan dan pelekatan. dua deret kaki tabung terdapat di punggung (bivium) sebagai alat respirasi. lapisan bawah kulit memiliki satu lapis otot melingkar dan lima lapis otot memanjang. pada lapisan bawah otot terdapat rongga tubuh yang berisi organ tubuh seperti gonad dan usus. timun laut dapat berjalan lambat dengan menggunakan kaki tabung atau kaki ambulakral. Kaki tabung ini tersusun lima baris memanjang ke belakang; tiga baris pada bagian perut dan dua baris pada bagian punggung. Kaki tabung yang berada di bagian punggung hanya berupa tonjolan saja. Timun laut bernapas dengan semacam insang. insang ini berupa tabung panjang bercabang-cabang. kelaminnya terpisah. telurnya dibuahi di luar tubuh induk di dalam air. telur menetas menjadi larva, dan larva tumbuh menjadi timun laut dewasa. secara

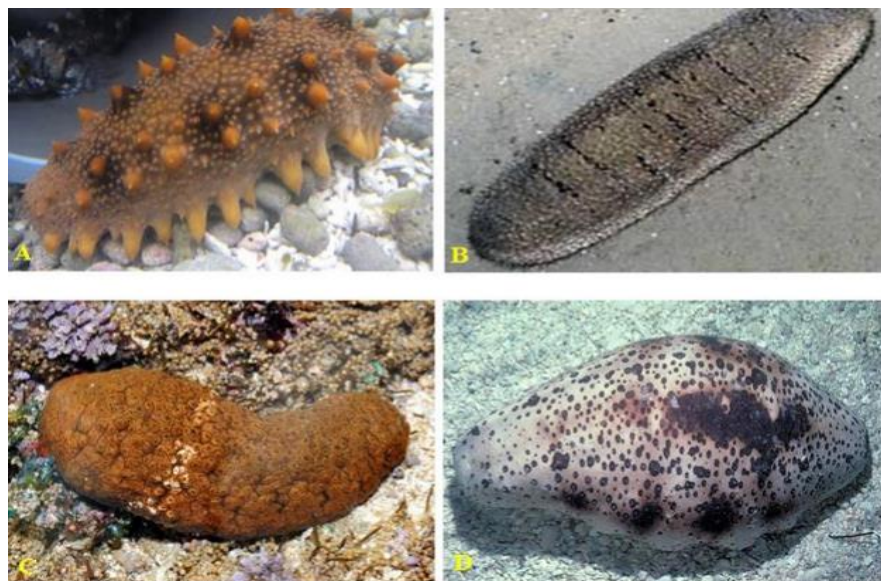
umum sistim reproduksi jenis timun laut atau timun laut, digolongkan kedalam Dioecious. Pengamatan secara visual untuk membedakan kedua jenis kelamin tersebut pada dasarnya sangat sulit dilakukan atau diketahui.<sup>24</sup>

### **2.2.2 Klasifikasi dan Jenis timun laut**

Klasifikasi timun laut pasir menurut Wibowo et al. (1997) dan Martoyo et al. (2004) adalah: Filum Echinodermata, Sub-filum Echinozoa, Kelas Holothuroidea, Sub-kelas Aspidochirotda, Ordo Aspidochirota dan Dendrochirota, Famili Aspidochirotae dan Holothuridae, Genus Holothuria, Stichopus, Thelonota, Actinopyga, dan Muelleria. Genus Holothuria terdiri dari 6 spesies yaitu Holothuria scabra, Holothuria edulis, Holothuria argus, Holothuria vacabunda, Holothuria impatiens, dan Holothuria marmorata. Untuk genus Stichopus terdiri dari 3 spesies yaitu Stichopus variegatus, Stichopus ananas, Stichopus chloronatus. Sedangkan genus Muelleria hanya memiliki satu spesies yaitu Muelleria lecanora.<sup>24</sup>

Jumlah spesies timun laut di dunia sekitar 2000 spesies dengan daerah penyebaran timun laut sangat luas. warna timun laut berbeda-beda, yaitu putih, hitam, coklat kehijauan, kuning, abu-abu, jingga, ungu bahkan ada yang berpola garis. dari beberapa jenis timun laut tersebut hanya tiga genus timun laut yang ditemukan di indonesia yaitu genus holothuria, muelleria dan sticopus. spesies yang ditemukan adalah 23 spesies dan baru lima spesies (dari genus holothuria) yang sudah

dieksploitasi dan dimanfaatkan serta mempunyai nilai ekonomis penting. kelima jenis timun laut tersebut adalah timun laut hitam (*holothuria edulis*), timun laut getah atau keling (*Holothuria vacabunda*), timun laut merah (*holothuria vatiensis*), timun laut coklat (*holothuria marmorata*), dan timun laut pasir (*Holothuria scabra*) yang merupakan spesies yang paling banyak dibudidayakan dan diperdagangkan di Indonesia.<sup>24,26</sup>



Gambar 2. A) *Stichopus japonicas*, B) *Holothuria scabra*, C) *Actinopyga mauritiana* and D) *Holothuria fuscogilva*

### 2.2.3 Komponen Bioaktif timun laut

Pemanfaatan dan penelitian tentang penggunaan timun laut dimulai sejak lama. etnis cina mengenal timun laut sebagai makanan berkhasiat medis sejak dinasti ming. bahan bioaktif dalam timun laut juga dikenal sebagai antioksidan yang membantu mengurangi kerusakan sel dan jaringan tubuh. kandungan antibakteri dan antifungi timun laut dapat meningkatkan kemampuannya untuk tujuan perawatan kulit. timun laut

juga diketahui mempunyai efek antinospesifik (penahan sakit) dan anti inflamasi (melawan radang dan mengurangi pembengkakan). hasil penelitian juga menunjukkan bahwa timun laut memiliki khasiat lain yaitu dapat melancarkan peredaran darah dalam tubuh, mencegah penyumbatan kolesterol pada pembuluh darah, melancarkan fungsi ginjal, meningkatkan kadar metabolisme, membantu arthritis, diabetes mellitus dan hipertensi serta mempercepat penyembuhan luka, baik luka luar maupun luka dalam. beberapa senyawa bioaktif yang dikandung timun laut yaitu timun laut *stichopus japonicus* mengandung enzim arginin kinase, timun laut *holothuria glaberrima* mengandung serum amyloid a, timun laut *stichopus mollis* mengandung glikosida, dan timun laut *stichopus japonicus* mengandung fucan sulfat sebagai penghambat osteoclastogenesis. kaswandi et al. (2000) dan lian et al. (2000) melaporkan bahan aktif yang dihasilkan *holothuria sp.* sebagai antibakteri dan antifungi. hasil penelitian menunjukkan bahwa bahan aktif dari timun laut *holothuria tubolosa* tersebut dapat menghambat pertumbuhan *saccharomyces cerevisiae*.<sup>24,6</sup>

Timun laut memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai bahan antibakteri terhadap bakteri patogen.<sup>26</sup> disamping mengandung antibakteri, timun laut juga mengandung berbagai asam lemak tak jenuh seperti linoleat, oleat, eikosa pentaenoat (EPA), dan docosaheksaenoat (DHA). Kandungan asam eicosapentaenat (EPA) dan asam docosaheksaenat (DHA) relatif tinggi, masing-masing 25,69% dan 3,69%.

Nilai EPA besar menandakan kecepatan timun laut memperbaiki jaringan rusak dan menghalangi pembentukan prostaglandin penyebab radang tinggi.<sup>24</sup> Kandungan omega-3 (EPA dan DHA) dalam *Stichopus hermannii* dapat menurunkan kadar kolesterol karena infeksi bakteri campuran periodontopatogen dan bertugas mempercepat penyembuhan luka dan juga sebagai antiinflamasi yang menghambat produksi TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$ .