

**EFEKTIVITAS GEL KOMBINASI EKSTRAK CANGKANG KERANG
HIJAU (*Perna viridis*) DAN TERIPANG EMAS (*Stichopus hermannii*) PADA
PENYEMBUHAN LUKA FENESTRASI APIKAL GIGI *Rattus norvegicus*
MELALUI ANALISIS EKSPRESI TGF- β**

TESIS



Nama : ASRINA ZOHRAENI THAMRIN

NIM : J065202001

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS
ILMU KEDOKTERAN GIGI ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
2023**

PRASYARAT GELAR

**EFEKTIVITAS GEL KOMBINASI EKSTRAK CANGKANG
KERANG HIJAU (*Perna viridis*) DAN TERIPANG EMAS
(*Stichopus hermannii*) PADA PENYEMBUHAN LUKA
FENESTRASI APIKAL GIGI *Rattus norvegicus* MELALUI
ANALISIS EKSPRESI TGF- β**

TESIS

Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh
Gelar Profesi Spesialis-1 dalam Bidang Ilmu Kedokteran
Gigi Anak pada Program Pendidikan Dokter Gigi
Spesialis Fakultas Kedokteran Gigi Universitas
Hasanuddin

OLEH:

ASRINA ZOHRAENI THAMRIN

NIM. J065202001

PEMBIMBING:

Prof. Dr. drg. MUH. HARUN ACHMAD, M.Kes., Sp.KGA., K-KKA., FSASS

Letkol Laut (K/W) Dr. drg. LUSY DAMAYANTI, Sp.KGA

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS
ILMU KEDOKTERAN GIGI ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

2023

**EFEKTIVITAS GEL KOMBINASI EKSTRAK CANGKANG
KERANG HIJAU (*Perna viridis*) DAN TERIPANG EMAS
(*Stichopus hermanii*) PADA PENYEMBUHAN LUKA
FENESTRASI APIKAL GIGI *Rattus norvegicus* MELALUI
ANALISIS EKSPRESI TGF- β**

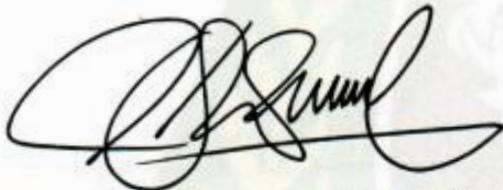
OLEH:

**ASRINA ZOHRAENI THAMRIN
NIM. J065202001**

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

Makassar, 31 Mei 2024

Pembimbing I



Prof. Dr. drg. Muh. Harun Achmad, M.Kes.,

Sp.KGA., K-KKA., FSASS

NIP. 19710523 200212 1 002

Pembimbing II



Letkol Laut (K/W) Dr. drg. Lusy Damavanti,

Sp.KGA

NIP. 737108461071000

Mengetahui,

Kelas Program Studi (KPS)

PPPGS Kedokteran Gigi Anak FKG UNHAS



drg. Syakriani Svahrir, Sp.KGA., K-AIBK

NIP. 19860719 202107 4 001

PENGESAHAN UJIAN TESIS

EFEKTIVITAS GEL KOMBINASI EKSTRAK CANGKANG
KERANG HIJAU (*Perna viridis*) DAN TERIPANG EMAS
(*Stichopus hermanii*) PADA PENYEMBUHAN LUKA
FENESTRASI APIKAL GIGI *Rattus norvegicus* MELALUI
ANALISIS EKSPRESI TGF- β

Diajukan Oleh:

ASRINA ZOHRAENI THAMRIN

NIM. J065202001

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

Telah disetujui:

Makassar, 31 Mei 2024

Pembimbing I

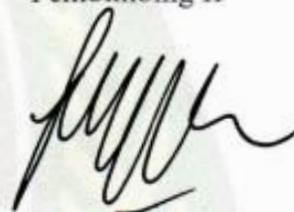


Prof. Dr. drg. Muh. Harun Achmad., M.Kes..

Sp.KGA., K-KKA., FSASS

NIP. 19710523 200212 1 002

Pembimbing II



Letkol Laut (K/W) Dr. drg. Lusv Damayanti,

Sp.KGA

NIP. 737108461071000

Ketua Program Studi (KPS)
PPPGS Kedokteran Gigi Anak FKG UNHAS



drg. Syakriani Syahrir, Sp.KGA., K-AIBK

NIP. 19860719 202107 4 001

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Hasanuddin



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

NIP. 19810215 200801 1 009

PANITIA PENGUJI TESIS

**EFEKTIVITAS GEL KOMBINASI EKSTRAK CANGKANG
KERANG HIJAU (*Perna viridis*) DAN TERIPANG EMAS
(*Stichopus hermannii*) PADA PENYEMBUHAN LUKA
FENESTRASI APIKAL GIGI *Rattus norvegicus* MELALUI
ANALISIS EKSPRESI TGF- β**

OLEH:

ASRINA ZOHRAENI THAMRIN

NIM. J065202001

Telah Disetujui:
Makassar, 31 Mei 2024

1. Pembimbing I : Prof.Dr. Muh Harun Achmad, drg., Sp.KGA., K-KKA., FSASS
2. Pembimbing II: Letkol Laut (K/W) Dr. drg. Lusy Damayanti, Sp.KGA
3. Penguji I : drg. Wiwik Elnangti Wijaya, Sp.KGA
4. Penguji II : drg. Yayah Inayah., MKG., Sp.KGA



Mengetahui,

Ketua Program Studi (KPS)
Program Studi Pendidikan Dokter Gigi Anak FKG UNHAS



NIP. 19860719 202107 4 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TULIS ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Asrina Zohraeni Thamrin

NIM : J065202001

Program Studi : Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Kedokteran Gigi Anak
Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin

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

Makassar, 31 Mei 2024



Asrina Zohraeni Thamrin

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kehadiran Allah Swt atas segala rahmat dan karunia-Nya, nikmat iman, kesehatan dan kekuatan yang tiada henti diberikan kepada hambaNya sehingga dapat menyelesaikan penulisan tesis ini. Salam dan salawat kepada junjungan kita, Rasulullah Muhammad Saw, Hamba Allah yang paling sempurna dan semoga kita senantiasa mengikuti jalan beliau. Perkenankan pula penulis menyampaikan rasa terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya untuk semua yang tidak pernah lelah ditengah kesibukannya dengan penuh kesabaran memberikan arahan, perhatian, motivasi, masukan dan dukungan moril yang sangat bermanfaat bagi penyempurnaan penyusunan dan penulisan tesis ini.

Rasa hormat dan terima kasih penulis sampaikan pula kepada:

1. **Prof. Dr. Jamaluddin Jompa, MA** selaku Rektor Universitas Hasanuddin, **Irfan Sugianto, drg., M.Med.Ed., Ph.D.** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin, **Syakriani Syahrir, drg., Sp.KGA., K-AIBK** selaku Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Gigi Anak FKG UNHAS, dan beserta **seluruh staf pengajar PPDGS Kedokteran Gigi Anak** yang telah membekali penulis dengan ilmu yang bermanfaat serta memberikan bimbingan, arahan serta nasehat selama menjalani masa pendidikan dan **seluruh staf karyawan** di lingkungan Ilmu Kedokteran Gigi Anak Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin.
2. **Prof. Dr. Muh. Harun Achmad, drg., M.Kes., Sp.KGA., K-KKA, FSASS** dan **Letkol Laut (K/W) Dr. Lusy Damayanti, drg., Sp.KGA** yang telah banyak membimbing dan memberikan masukan serta arahan dalam

penyempurnaan penyusunan dan penulisan tesis.

3. **Wiwik Elnangti Wijaya, drg., Sp.KGA** dan **Yayah Inayah., drg., MKG., Sp.KGA** selaku penguji yang telah bersedia memberikan arahan, waktu, dan kesempatan untuk memberikan bimbingan kepada penulis sehingga karya tulis ilmiah ini dapat menjadi lebih baik.
4. Alm. Bpk tersayang **H. M. Thamrin Patawari** dan Mama tersayang **Hj. Nurdiana Umar** juga untuk Bpk mertua **H. M. Junaid Saing** dan Mama mertua tersayang **Hj. Nurhaeni** yang selalu menjaga penulis dalam doa dan meridhoi dalam mengejar dan mewujudkan impian-impian dunia akherat dan juga untuk **keluarga besar tercinta**.
5. Suami tercinta dan terbaik **Abdillah Junaedy, ST., MM** yang selalu ada menemani dalam suka dan duka, mendukung, mendoakan dan memotivasi untuk tidak pernah menyerah selama menjalani pendidikan dan mengisi hari-hari bersama dengan kebahagiaan.
6. Direktur RSKDGM PEMPROV SUL-SEL, **Wiwik Elnangti Wijaya, drg., Sp.KGA**, beserta **seluruh rekan-rekan RSKDGM** tersayang yang selalu mendukung, mendoakan dan memberikan semangat kepada penulis hingga terselesaikannya masa pendidikan ini.
7. Rekan-rekan tersayang residen **Pedo 1 - Pedo 6** Terima kasih atas keceriaan dan kebersamaannya selama pendidikan.
8. Seluruh keluarga, teman, sahabat, dan orang-orang yang tidak dapat disebutkan satu per satu, serta bantuan dan dukungan dari berbagai pihak atas

bantuan dan dukungan dalam penyusunan dan penyelesaian karya tulis penelitian tesis ini.

Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan kasih sayang dan rahmatNya kepada semua pihak yang telah membantu dalam penyelesaian makalah laporan kasus ini. Akhir kata penulis berharap makalah ini dapat bermanfaat dan memberikan sumbangan bagi kemajuan Ilmu Kedokteran Gigi Anak dan menambah wawasan bagi pembaca sekalian.

Makassar, Mei 2024

Penulis

ABSTRAK

Latar belakang: Fenestrasi apikal adalah kondisi terbuka pada *cortical plate* tulang alveolar yang sering digambarkan seperti bentuk jendela dan melibatkan daerah apikal akar gigi. Cangkang kerang hijau dan teripang emas dapat digunakan sebagai antibakteri yaitu bahan yang efektif dalam proses penyembuhan luka dan mengandung bahan bioaktif yang tinggi, yaitu glikosaminoglikan juga kalsium yang berguna untuk mengurangi reaksi peradangan dan mempercepat proses regenerasi tulang.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan efektivitas aplikasi gel yang mengandung kombinasi hidroksiapatit cangkang kerang hijau dan teripang emas dalam proses penyembuhan luka fenestrasi apikal yang dilihat dari peningkatan ekspresi TGF- β 1.

Metode: Penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratoris dan uji klinis dengan rancangan penelitian *posttest only control group design* dengan 27 sampel wistar. Hewan coba dibagi menjadi 3 kelompok yaitu: kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif (aplikasi gel *Aloe vera*) dan kelompok perlakuan (aplikasi gel kombinasi cangkang kerang hijau dan teripang emas) yang akan disacriphed dalam periode waktu 3, 7 dan 14 hari. Data dianalisis pada hewan coba menggunakan pemeriksaan imunohistokimia.

Hasil: Hasil uji statistik *one way anova* dan uji *post hoc LSD anova* terlihat peningkatan ekspresi TGF- β 1 nilai signifikan $p < 0,05$ pada lesi jaringan lunak (gingiva) dan defek jaringan keras (alveolar) pada kelompok perlakuan. Bahan gel ini terbukti efektif dalam penyembuhan luka fenestrasi apikal melalui proses re-epitelisasi jaringan dan remodeling tulang.

Kesimpulan: Aplikasi gel kombinasi cangkang kerang hijau (*Perna viridis*) dan teripang emas (*Stichopus hermannii*) terbukti efektif dalam proses penyembuhan luka fenestrasi apikal pada gigi *Rattus norvegicus* dengan menganalisis adanya peningkatan ekspresi TGF- β 1.

Kata Kunci: Fenestrasi apikal, cangkang kerang hijau, teripang emas, TGF- β

ABSTRACT

Background: Apical fenestration is an open condition in the cortical plate of the alveolar bone which is often described as a window shape and involves the apical area of the tooth root. The shells of green clam and golden sea cucumbers can be used as antibacterials that are effective in the wound healing process and contain high levels of bioactive materials, namely glycosaminoglycans and calcium which are useful for reducing inflammatory reactions and accelerating the bone regeneration process.

Aim: This study aims to prove the effectiveness of gel application containing a combination of green clam shell hydroxyapatite and golden sea cucumber in the healing process of apical fenestration wounds as seen from the increase in TGF- β 1 expression.

Methods: This research is a laboratory experimental research and clinical trial with a posttest only control group design with 27 wistar samples. The experimental animals were divided into 3 groups, namely: negative control group, positive control group (*aloe vera* gel application) and treatment group (gel application combined with green clam shells and golden sea cucumbers) which would be sacrificed over a period of 3, 7 and 14 days. Data were analyzed on experimental animals using immunohistochemical examination.

Result: The results of the one way anova statistical test and the post hoc LSD anova test showed an increase in TGF- β 1 expression with a significant value of $p < 0.05$ in soft tissue lesions (gingiva) and hard tissue defects (alveolar) in the treatment group. This gel material has been proven to be effective in healing apical fenestration wounds through the process of tissue re-epithelialization and bone remodeling.

Conclusion: Application of a gel combination of green clam shell (*Perna viridis*) and golden sea cucumber (*Stichopus hermannii*) was proven to be effective in healing apical fenestration wounds in *Rattus norvegicus* teeth by analyzing the increase in TGF- β 1 expression.

Keywords: Apical fenestration, green mussel shell, golden sea cucumber, TGF- β

DAFTAR ISI

SAMPUL	
PRASYARAT GELAR	ii
PENGESAHAN UJIAN TESIS.....	iv
PANITIA PENGUJI TESIS.....	v
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TULIS ILMIAH.....	vi
KATA PENGANTAR	vii
ABSTRAK.....	x
ABSTRACT.....	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GRAFIK.....	xvii
BAB I.....	1
PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat Pengembangan Ilmu	5
1.4.2 Manfaat Praktis.....	6
BAB II.....	7
TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Fenestrasi Apikal	7
2.1.1 Terminologi dan epidemiologi	7
2.1.2 Etiologi	9
2.1.3 Karakteristik Klinis.....	11
2.1.4 Gambaran Radiografi.....	13
2.1.5 Gambaran Histologi.....	14
2.1.6 Perawatan Fenestrasi Apikal.....	14
2.2 Penyembuhan Luka	15
2.2.1 Penyembuhan Jaringan Lunak	15

2.3 Transforming Growth Factor- β (TGF- β).....	23
2.4 Gel <i>Aloe Vera</i>	27
2.5 Cangkang Kerang Hijau (<i>Perna viridis</i>).....	28
2.6 Teripang Emas (<i>Stichopus hermannii</i>).....	30
2.7 Tabel Sintesa.....	33
2.8 Kerangka Teori.....	38
2.9 Kerangka Konsep.....	39
2.10 Hipotesis.....	40
2.11 Keterbatasan Penelitian.....	40
BAB III	41
METODOLOGI PENELITIAN	41
3.1 Rancangan Penelitian.....	41
3.2 Waktu dan Lokasi Penelitian.....	41
3.3 Populasi dan Teknik Sampel.....	42
3.4 Identifikasi Variabel Penelitian dan Definsi Operasional Peneltian.....	44
3.5 Persiapan dan Tahapan Penelitian.....	46
3.6 Analisis Data.....	54
3.7 Izin etik.....	54
3.8 Alur Penelitian.....	55
HASIL DAN PEMBAHASAN	56
4.1 Hasil Penelitian.....	57
4.1.1 Hasil uji X-Ray Fluoresence (XRF).....	57
4.1.2 HASIL PENGAMATAN.....	63
4.1.3 HASIL ANALISIS DATA.....	67
4.2 PEMBAHASAN.....	78
BAB V	88
KESIMPULAN DAN SARAN	88
5.1 Kesimpulan.....	88
5.2 Saran.....	88
DAFTAR PUSTAKA	90
LAMPIRAN GAMBAR PENELITIAN	97

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Gambaran klinis Apikal fenestrasi	12
Gambar 2.2. Gambaran klinis dan radiografi fenestrasi apikal gigi 21.....	13
Gambar 2.3. Ringkasan skema tahapan penyembuhan tulang dan pola temporal sel imun relatif dan ekspresi sitokin/faktor pertumbuhan.	20
Gambar 2.4. Alur skematis jalur pensinyalan <i>transforming growth factor-β</i> (TGF- β).	25
Gambar 2.5. Kerang hijau (<i>Perna viridis</i>).....	28
Gambar 2.6. Teripang Emas (<i>Stichopus hermannii</i>).	31
Gambar 4.1. Foto mikroskopik ekspresi TGF- β 1 gingiva tikus wistar (<i>Rattus norvegicus</i>) yang terinflamasi pada hari ke-3	64
Gambar 4.2. Foto mikroskopik ekspresi TGF- β 1 gingiva tikus wistar (<i>Rattus norvegicus</i>) yang terinflamasi pada hari ke-7	64
Gambar 4.3. Foto mikroskopik ekspresi TGF- β 1 gingiva tikus wistar (<i>Rattus norvegicus</i>) yang terinflamasi pada hari ke-14	65
Gambar 4.4. Foto mikroskopik ekspresi TGF- β 1 alveolar tikus wistar (<i>Rattus norvegicus</i>) yang terinflamasi pada hari ke-3	65
Gambar 4.5. Foto mikroskopik ekspresi TGF- β 1 alveolar tikus wistar (<i>Rattus norvegicus</i>) yang terinflamasi pada hari ke-7	66
Gambar 4.6. Foto mikroskopik ekspresi TGF- β 1 alveolar tikus wistar (<i>Rattus norvegicus</i>) yang terinflamasi pada hari ke-14	66

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1. Kandungan Oksida pada Bubuk Kerang Hijau (<i>Perna viridis</i>).....	57
Tabel 4.2. Kandungan Unsur pada Bubuk Kerang Hijau (<i>Perna viridis</i>)	58
Tabel 4.3. Kandungan Senyawa pada Gel Kerang Hijau (<i>Perna viridis</i>)	59
Tabel 4.4. Kandungan Unsur pada Gel Kerang Hijau (<i>Perna viridis</i>)	59
Tabel 4.5. Kandungan Oksida pada Bubuk Teripang Emas (<i>Stichopus hermanii</i>)	60
Tabel 4.6. Kandungan Unsur pada Bubuk Teripang Emas (<i>Stichopus hermanii</i>)	61
Tabel 4.7. Kandungan Senyawa pada Gel Teripang Emas (<i>Stichopus hermanii</i>)	61
Tabel 4.8. Kandungan Unsur pada Gel Teripang Emas (<i>Stichopus hermanii</i>)	62
Tabel 4.9. Rerata jumlah TGF- β 1 gingiva dan TGF- β 1 alveolar pada setiap kelompok.....	67
Tabel 4.10. Perbandingan jumlah ekspresi TGF- β 1 setiap kelompok perlakuan berdasarkan waktu pengamatan	68
Tabel 4.11. Perbandingan jumlah ekspresi TGF- β 1 setiap kelompok perlakuan pada hari ke-3.	70
Tabel 4.12. Perbedaan TGF- β 1 gingiva pada kelompok perlakuan dengan kontrol postitif dan kontrol negatif pada hari ke-3.	71
Tabel 4.13. Perbedaan TGF- β 1 alveolar pada kelompok perlakuan dengan kontrol postitif dan kontrol negatif pada hari ke-3.	71
Tabel 4.14. Perbandingan jumlah ekspresi TGF- β 1 setiap kelompok perlakuan pada hari ke-7.	72

Tabel 4.15. Perbedaan TGF- β 1 gingiva pada kelompok perlakuan dengan kontrol postitif dan kontrol negatif pada hari ke-7.	73
Tabel 4.16. Perbedaan TGF- β 1 alveolar pada kelompok perlakuan dengan kontrol postitif dan kontrol negatif pada hari ke-7.	73
Tabel 4.17. Perbandingan jumlah ekspresi TGF- β 1 setiap kelompok perlakuan pada hari ke-14.	74
Tabel 4.18. Perbedaan TGF- β 1 gingiva pada kelompok perlakuan dengan kontrol postitif dan kontrol negatif pada hari ke-14.	75
Tabel 4.19. Perbedaan TGF- β 1 alveolar pada kelompok perlakuan dengan kontrol postitif dan kontrol negatif pada hari ke-14.	75

DAFTAR GRAFIK

Grafik 4.1. Rerata ekspresi TGF- β 1 Gingiva pada kelompok perlakuan berdasarkan waktu pengamatan.....	76
Grafik 4.2. ekspresi TGF- β 1 Gingiva pada kelompok Rerata perlakuan pada hari ke-3, hari ke-7 dan hari ke-14 berdasarkan waktu pengamatan.....	77
Grafik 4.3. Rerata ekspresi TGF- β 1 Alveolar pada kelompok perlakuan berdasarkan waktu pengamatan.	77
Grafik 4.4. Rerata ekspresi TGF- β 1 Alveolar pada kelompok perlakuan pada hari ke-3, hari ke-7 dan hari ke-14.	78

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kesehatan gigi dan mulut merupakan bagian integral dari kesehatan tubuh secara umum, yang tidak dapat dipisahkan dari kesehatan tubuh secara umum. Kebersihan gigi dan mulut sangat penting untuk mencegah penyakit mulut. Menurut Survei Kesehatan Dasar Indonesia (RISKESDAS) 2018, sekitar 57,6% penduduk menderita masalah gigi dan mulut, dan hanya 10,2% yang mendapat pelayanan gigi.¹⁻⁴

Penyakit gigi dan mulut dapat dialami oleh berbagai kalangan usia, termasuk anak-anak. Masalah gigi dan mulut merupakan masalah yang sangat sensitif pada masa kanak-kanak, terutama pada masa pertumbuhannya. Gigi anak yang berlubang bisa menjadi salah satu penyebab pertumbuhan gigi anak terganggu di kemudian hari. Karies gigi, kontaminasi, dan *traumatic dental injury* (TDI) merupakan masalah gigi dan mulut yang sering terjadi pada anak usia prasekolah. Meningkatkan kesehatan gigi dan mulut harus dimulai sedini mungkin, karena pada bayi dan anak-anak ini merupakan faktor yang sangat penting dalam pengaturan pertumbuhan gigi lebih lanjut juga mempengaruhi kemampuan bicara pada anak.⁵⁻⁷

Salah satu masalah gigi dan mulut yang sering terjadi pada anak adalah *traumatic dental injury* (TDI). TDI merupakan masalah serius pada anak-anak yang membahayakan kesehatan gigi dan menyebabkan masalah estetika, psikologis, perilaku dan terapeutik yang mempengaruhi anak-anak dan orang tua mereka

terutama jika tidak diobati. TDI dapat mengakibatkan efek tidak hanya pada fisik tetapi juga pada emosional dan psikologis. TDI dapat mengakibatkan rasa sakit, hilangnya fungsi, serta mempengaruhi perkembangan oklusi dan estetika. Trauma pada insisivus pertama sulung merupakan kasus yang paling sering terjadi dan didokumentasikan dalam literatur. Prevalensinya dilaporkan 4-30%, dan tergantung pada jenis kelamin dan usia anak. Trauma yang paling sering terjadi pada gigi insisivus pertama sulung adalah subluksasi, intrusi dan avulsi. Kondisi traumatis seperti ini dapat menyebabkan fenestrasi apikal, yaitu kondisi dimana apeks akar gigi sulung telah terpapar dengan lingkungan rongga mulut, dan merusak tulang alveolar dan mukosa di sekitarnya.⁷⁻⁹

Fenestrasi digambarkan sebagai defek atau kondisi terbuka seperti jendela pada *cortical plate* tulang alveolar, yang dapat berkembang dari proses fisiologis atau patologis. Ketika melibatkan daerah apikal akar, kondisi ini disebut sebagai fenestrasi apikal. Fenestrasi mukosa bersamaan dengan fenestrasi apikal dapat mengakibatkan paparan ujung akar ke lingkungan mulut. Biasanya pasien yang mengalami fenestrasi akar tidak mengalami gejala atau ketidaknyamanan. Namun, beberapa pasien dilaporkan mengalami berbagai tanda dan gejala klinis fenestrasi akar seperti nyeri terus-menerus, ketidaknyamanan, abses, dan gejala kompleks lainnya. Dalam semua kasus, perawatan fenestrasi apikal melibatkan pencabutan gigi yang terlibat. Beberapa peneliti telah melaporkan bahwa luka gingiva dan jaringan hiperplastik di sekitarnya biasanya sembuh secara spontan setelah pencabutan gigi yang terlibat.¹⁰⁻¹²

Namun dalam kasus gangguan penyembuhan luka, rongga mulut rentan

terhadap tantangan yang timbul dari cedera terkait trauma, inflamasi yang berkepanjangan, dan komplikasi pasca operasi. Proses penyembuhan luka sangat kompleks karena melibatkan interaksi berbagai sel dan mediator kimiawi. Salah satu komponen yang berperan penting dalam penyembuhan luka adalah *transforming growth factor-β* (TGF-β). TGF-β diketahui memiliki beberapa fungsi penting dalam proses penyembuhan luka. Fungsi TGF-β adalah untuk mengatur proliferasi, diferensiasi, migrasi, invasi dan kemotaksis sel epitel, fibroblas dan sel imun jaringan (fase inflamasi), serta proliferasi, migrasi, invasi dan pematangan sel endotel (untuk menghasilkan pembuluh darah fungsional) selama angiogenesis. Oleh karena itu, beberapa upaya telah difokuskan untuk mengembangkan teknik penyembuhan luka dan pendekatan pengobatan baru, seperti dengan menggunakan bahan dari alam.¹³⁻¹⁵

Salah satu spesies laut alami yaitu cangkang kerang hijau (*Perna viridis*) telah banyak tercatat memiliki kualitas unggul dan memiliki komposisi polimorf aragonit kalsium karbonat murni. Cangkang kerang hijau memiliki sekitar 95% kalsium karbonat (CaCO₃) dengan kandungan lain yang meliputi zat organik dan oksida seperti SiO₂, MgO dan SO₃. Selain itu, cangkang kerang hijau juga memiliki komponen mineral yang hampir sama dengan tulang dengan kandungan calcium carbon (CaC) yang tinggi dan tidak mengandung unsur logam berat seperti merkuri (Hg) atau arsenik (As) di dalam produk cangkangnya, yang tentunya praktis untuk keperluan biomedis kedokteran gigi. Selain itu, kalsium karbonat (CaCO₃) pada cangkang kerang hijau dapat digunakan sebagai antibakteri melalui proses kalsinasi. Serbuk kalsium oksida (CaO) yang terbentuk pada proses kalsinasi

dapat digunakan sebagai antibakteri baik untuk bakteri gram positif maupun gram negatif.^{16,17}

Teripang emas (*Stichopus hermanii*) juga merupakan salah satu spesies yang telah banyak digunakan di berbagai negara sebagai obat tradisional dan telah dikenal sebagai bahan yang efektif untuk proses penyembuhan luka. Teripang emas mengandung bahan bioaktif yang besar, salah satunya adalah glikosaminoglikan. Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa glikosaminoglikan (GAG) sulfat seperti kondroitin sulfat dan heparin sulfat memiliki efek positif pada proses penyembuhan luka. Teripang emas juga banyak mengandung mineral seperti kalsium yang berguna untuk mengurangi reaksi inflamasi dan mempercepat proses remodeling tulang.^{18,19}

Berdasarkan uraian di atas, kombinasi cangkang kerang hijau (*Perna viridis*) dan teripang emas (*Stichopus hermanii*) memiliki potensi yang sangat besar sebagai agen untuk mempercepat penyembuhan luka, baik pada jaringan keras maupun jaringan lunak. Oleh karena itu, penelitian ini ingin mengamati kombinasi ekstrak cangkang kerang hijau (*Perna viridis*) dan teripang emas (*Stichopus hermanii*) gel pada penyembuhan luka fenestrasi apikal gigi sulung melalui analisis ekspresi TGF- β 1.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah bagaimana efektivitas aplikasi gel yang mengandung kombinasi hidroksiapatit cangkang kerang hijau (*Perna viridis*) dan teripang emas

(*Stichopus hermanii*) dalam proses penyembuhan luka fenestrasi apikal gigi *Rattus norvegicus* dengan menganalisis adanya peningkatan ekspresi TGF- β 1 ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah untuk membuktikan efektivitas aplikasi gel yang mengandung kombinasi hidroksiapatit cangkang kerang hijau (*Perna viridis*) dan teripang emas (*Stichopus hermanii*) dalam proses penyembuhan luka fenestrasi apikal yang dilihat dari peningkatan ekspresi TGF- β 1.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk menganalisis kandungan dan karakteristik bahan bubuk dan gel dari cangkang kerang hijau (*Perna viridis*) dan teripang emas (*Stichopus hermanii*).
2. Untuk menganalisis perbandingan ekspresi TGF- β 1 setelah aplikasi gel yang mengandung kombinasi hidroksiapatit cangkang kerang hijau (*Perna viridis*) dan teripang emas (*Stichopus hermanii*), gel *Aloe vera*, dan tanpa gel terhadap penyembuhan luka berdasarkan waktu pengamatan hari ke 3, 7, dan 14.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Pengembangan Ilmu

1. Untuk membuktikan efektivitas gel yang mengandung kombinasi hidroksiapatit cangkang kerang hijau (*Perna viridis*) dan teripang emas (*Stichopus hermanii*) dalam proses penyembuhan luka fenestrasi apikal yang dilihat dari peningkatan

ekspresi TGF- β 1.

2. Menambah pengetahuan ilmiah tentang potensi limbah cangkang kerang hijau (*Perna viridis*) dan teripang emas (*Stichopus hermannii*) sebagai bahan topikal pada proses penyembuhan luka fenetrasi apikal.
3. Limbah cangkang kerang hijau menjadi pertimbangan dalam perawatan penyembuhan luka sebagai bahan alternatif yang murah dan mudah diperoleh.

1.4.2 Manfaat Praktis

Diharapkan penelitian ini bisa memberikan kontribusi dengan ditemukannya produk pemanfaatan cangkang kerang hijau dan teripang emas sebagai salah satu bahan alami yang dapat digunakan sebagai bahan topikal dalam perawatan penyembuhan luka.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Fenestrasi Apikal

2.1.1 Terminologi dan epidemiologi

Terminologi

The American Association of Endodontists mendefinisikan fenestrasi sebagai defek atau area terbuka yang terdapat pada *plate* tulang alveolar. Area terbuka ini dapat mengekspos sebagian akar, umumnya terletak pada aspek bukal atau fasial tulang alveolar. Istilah lain dari fenestrasi apikal adalah fenestrasi patologis gingivo-osseous, fenestrasi gingiva dan fenestrasi akar. Fenestrasi mukosa mengarah pada adanya defek seperti jendela (area terbuka) pada mukosa di atasnya, menyebabkan terlihat permukaan akar yang berada bawahnya. Istilah fenestrasi apikal menunjukkan keterlibatan apeks akar dan posisi apikal dari defek sepanjang akar. *Dehiscence* didefinisikan sebagai defek vertikal dan sempit yang terdapat pada lempeng alveolar, umumnya ditemukan pada aspek bukal atau fasial tulang alveolar. Kondisi tumpang tindih yang terjadi pada fenestrasi mukosa yang melibatkan apeks akar sering dikaitkan dengan fenestrasi apikal, terkadang saat dilakukan eksplorasi bedah ditemukan dehisensi tulang apabila proses patologis telah berkembang dan melibatkan tulang marginal.^{10,20}

Prevalensi dan Epidemiologi

Prevalensi fenestrasi yang diketahui dari pemeriksaan tengkorak mayat adalah sebesar 4,3% sampai 16,9%. Rata-rata diameter lesi yang ditemukan adalah seluas 1,85 mm pada mandibula dan 2,86 mm pada maksila. Sebuah penelitian

menemukan bahwa fenestrasi apikal pada gigi anterior rahang atas terjadi sebanyak 80% dari total kasus yang diamati. Fenestrasi apikal lebih sering terjadi pada wanita, yaitu 57,5%, sedangkan gigi yang paling sering mengalami fenestrasi apikal adalah gigi insisivus lateral kanan. Jenis fenestrasi apikal yang paling sering terjadi adalah tipe IV dengan presentasi 52,5%²¹, namun pada penelitian lain ditemukan bahwa fenestrasi apikal yang sering terjadi adalah Tipe I (54,73%) dan Tipe IV (27,3%). Fenestrasi akar dikategorikan ke dalam enam jenis sebagai berikut menggunakan sistem klasifikasi baru :

- Tipe I: fenetrasi akar sepertiga dari akar terlepas dari apakah foramen apikal atau apikal apeks terlibat.
- Tipe II: fenetrasi akar sepertiga tengah akar.
- Tipe III: fenetrasi akar koronal sepertiga dari akar tetapi tidak termasuk margin alveolar.
- Tipe IV: fenetrasi akar bagian apikal dan tengah dari akar terlepas dari apakah foramen apikal atau apikal apeks terlibat tetapi tidak termasuk koronal sepertiga dari akar.
- Tipe V: fenetrasi akar bagian tengah dan koronal dari akar tanpa keterlibatan margin alveolar tetapi tidak termasuk sepertiga apikal dari akar.
- Tipe VI: fenerasi akar seluruh akar tetapi tidak termasuk margin alveolar.²²

Lokasi fenestrasi sepanjang akar paling sering ditemukan terjadi pada sepertiga apikal. Saat ini, identifikasi perubahan tulang dapat juga dilakukan pada manusia yang masih hidup dengan menggunakan teknik foto CBCT.

Penelitian yang dilakukan di Cina melaporkan bahwa prevalensi fenestrasi adalah sebesar 3,4%. Penelitian lain yang juga menggunakan teknik CBCT untuk menginvestigasi defek periapikal dari gigi yang telah dirawat endodontik menunjukkan fenestrasi apikal terjadi pada 10% pasien. Secara umum, hasil epidemiologis yang dilaporkan dari studi kadaver tidak dapat merepresentasikan secara realistis dari prevalensi defek fenestrasi yang didiagnosis secara klinis. Hal ini dikaitkan dengan adanya kerusakan fisik atau degradasi tengkorak yang mengakibatkan prevalensi fenestrasi yang lebih tinggi pada mayat, sehingga prevalensi dari foto CBCT dapat merepresentasikan presentasi yang lebih akurat. Gabungan fenestrasi mukosa dan apikal tampaknya menjadi kejadian yang lebih jarang, karena kurangnya laporan klinis terkait.^{10,22,23}

2.1.2 Etiologi

Fenestrasi apikal dapat disebabkan oleh proses fisiologis dan patologis. Fenestrasi apikal juga dapat dianggap sebagai variasi anatomi, yaitu keadaan tulang di atas apeks akar berkurang secara alami. Adapun, faktor etiologi yang meliputi yaitu penyakit periodontal, patologi endodontik, perawatan ortodontik, trauma, atrisi dan trauma oklusi. Apabila keadaan fenestrasi apikal tidak disertai faktor etiologi penyakit, defek alveolar lokal seringkali bebas gejala dan tidak memerlukan intervensi klinis apapun. Namun, apabila apeks akar berhubungan dengan rongga mulut karena terjadi fenestrasi mukosa secara bersamaan, kejadian ini dapat menjadi faktor predisposisi infeksi endodontik dan selanjutnya akan mempersulit perawatan karena kemungkinan iritasi mikroba dari rongga mulut

dapat masuk ke sistem saluran akar melalui foramen apikal. Oleh karena itu, ketika fenestrasi apikal berkaitan dengan patologi endodontik dapat memiliki implikasi signifikan terhadap diagnosis dan rencana perawatan.^{10,24}

Fenestrasi apikal dapat diakibatkan oleh infeksi endodontik primer dan perawatan endodontik yang gagal. Kerusakan tulang alveolar yang melapisi akar kemungkinan disebabkan oleh peradangan periradikular dan resorpsi tulang. Hal ini dapat menyebabkan tulang alveolar dan mukosa diatas tulang alveolar tidak lagi menutupi ujung akar. Kejadian ini utamanya terjadi pada individu dengan predisposisi kelainan anatomis. Kerusakan iatrogenik pada jaringan periradikuler akibat instrumentasi berlebihan dan pengisian berlebih dapat berkontribusi pada perkembangan patologis fenestrasi apikal. Fenestrasi apikal yang sudah ada sebelumnya juga dapat diperburuk oleh keadaan patologi dan perawatan endodontik apikal, meskipun sulit untuk menentukan apakah fenestrasi sudah ada sebelum patologi endodontik atau jika proses inflamasi menyebabkannya.^{10,24,25}

Fenestrasi apikal dan perkembangannya dikaitkan dengan beberapa faktor risiko. Misalnya variasi anatomi, seperti tipisnya tulang alveolar dan mukosa dan gigi malposisi bukal. Penelitian menemukan bahwa hampir semua kejadian fenestrasi apikal terjadi pada aspek bukal. Sebagian besar lesi fenestrasi apikal terjadi pada gigi rahang atas, terutama gigi molar pertama rahang atas dilaporkan memiliki prevalensi fenestrasi tertinggi. Gigi lain yang umumnya sering mengalami fenestrasi apikal yaitu gigi kaninus rahang atas, gigi premolar pertama rahang atas dan gigi insisivus lateralis mandibula. Bukti epidemiologis bertentangan dengan temuan penelitian ini yang menunjukkan bahwa laporan kasus klinis fenestrasi

apikal yang terkait dengan patologi endodontik paling sering dikaitkan dengan gigi insisivus sentralis rahang atas diikuti oleh gigi premolar pertama rahang atas, gigi insisivus lateralis rahang atas dan gigi insisivus lateralis rahang bawah. Hal ini kemungkinan berkaitan dengan fakta bahwa sebagian besar bukti epidemiologis dikumpulkan dari studi kadaver yang tidak dapat merepresentasikan secara akurat prevalensi klinis dari fenestrasi apikal yang terkait dengan penyakit endodontik. Tidak ada hubungan yang pasti antara jenis kelamin dengan fenestrasi apikal dan perkembangannya. Hal ini dibuktikan dengan tidak adanya penelitian yang menemukan perbedaan yang signifikan antara prevalensi pada pria dan wanita. Orang yang lebih tua cenderung menunjukkan prevalensi yang lebih rendah daripada rekan mereka yang lebih muda, yang dapat dikaitkan dengan orang yang lebih tua mengalami kehilangan gigi yang lebih besar karena penyakit gigi. Variasi prevalensi fenestrasi apikal juga telah dicatat antara subpopulasi yang berbeda, yang dapat dikaitkan dengan perbedaan etnis dalam anatomi dento-alveolar.^{10,22}

2.1.3 Karakteristik Klinis

Fenestrasi apikal yang berkaitan dengan patologi endodontik dapat menimbulkan berbagai keluhan, tanda dan gejala. Salah satu tanda dan gejala yang umum di keluhkan oleh pasien ialah masalah estetika kerusakan pada area gingiva, rasa tidak nyaman dan nyeri, terutama saat dilakukan palpasi dan pada proses pengunyahan. Pasien dengan fenestrasi apikal cenderung memiliki kebiasaan menjelajahi area rongga mulut yang dirasa tidak nyaman menggunakan lidah, kemudian hal ini dapat memperburuk gejala yang dirasakan. Nyeri persisten setelah perawatan saluran akar sering dikaitkan dengan adanya fenestrasi apikal. Oleh

karena itu, ketika penyebab yang dapat dilihat tidak dapat diidentifikasi maka kemungkinan etiologi dari nyeri persisten tersebut disebabkan oleh fenestrasi apikal. Sebuah penelitian mengemukakan bahwa selama tekanan oklusal, pergerakan gigi dari gigi yang telah dirawat endodontik *overfilling* dapat mengiritasi jaringan periodontal pada fenestrasi, sehingga menyebabkan rasa sakit yang menetap setelah perawatan endodontik. Penelitian lain melaporkan kasus *atypical facial pain* setelah perawatan endodontik *overfilling*. Namun, ada juga beberapa laporan pasien yang datang tanpa gejala sama sekali.²⁵⁻²⁷

Pada pemeriksaan klinis dapat ditemukan fenestrasi apikal bersamaan dengan terjadinya fenestrasi mukosa. Apabila keduanya terjadi secara bersamaan dapat menyebabkan tertumpuknya plak, sisa makanan dan kalkulus dan peradangan selanjutnya menjadi faktor etiologi sekunder. Keluarnya pus dari defek mukosa dan nyeri tekan pada palpasi mukosa bukal yang menutupi apeks dapat terjadi. Namun, penelitian lain juga melaporkan bahwa fenestrasi apikal mungkin tidak berhubungan dengan fenestrasi mukosa bersamaan. Dibutuhkan pemeriksaan lebih lanjut seperti bone sounding foto CBCT untuk menegakkan diagnosis dengan lebih baik.^{25,28,29}

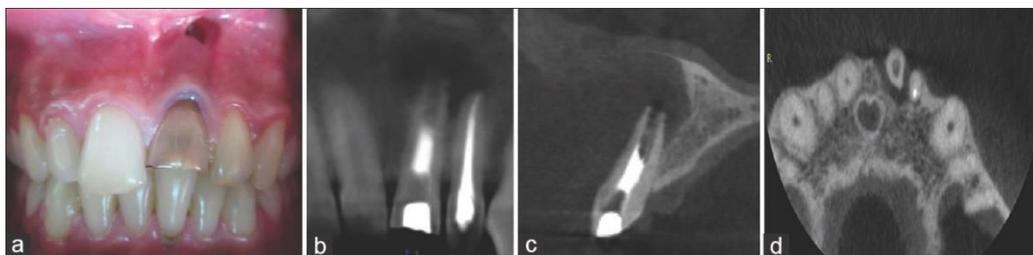


Gambar 2.1. Gambaran klinis Apikal fenestrasi

(Sumber: Edney M., 2000)

2.1.4 Gambaran Radiografi

Gambaran radiografi dari fenestrasi apikal yang berkaitan dengan gigi dengan masalah endodontik yaitu tampak radiolusensi apikal. Radiolusensi apikal ini disebabkan akibat proses inflamasi dan resorpsi tulang yang mungkin berkontribusi pada perkembangan lesi. Gigi yang sebelumnya telah dirawat endodontik kemungkinan tampak dengan pengisian saluran akar yang overfilling. Namun, pada beberapa kasus tidak tampak adanya lesi periapikal, terutama jika hanya terjadi resorpsi tulang ringan. Selain itu, karena fenestrasi sering terletak pada aspek bukal tulang alveolar, sulit untuk mendeteksi fenestrasi apikal menggunakan radiografi intra-oral konvensional. *American Association of Endodontists and American Academy of Oral and Maxillofacial Radiology 2015* menjelaskan tentang penggunaan CBCT dalam endodontik harus dipertimbangkan ketika pasien datang dengan tanda dan/atau gejala klinis yang tidak spesifik atau bertentangan. Oleh karena itu, pencitraan CBCT dianjurkan untuk menegakkan diagnosis fenestrasi apikal, mengevaluasi luasnya lesi dan posisi apeks akar dalam kaitannya dengan tulang alveolar di atasnya, dan untuk tujuan perencanaan pra-bedah.^{25,30}



Gambar 2.2. Gambaran klinis dan radiografi fenestrasi apikal gigi 21.

(a) Foto klinis preoperatif yang menunjukkan perubahan warna pada gigi 21 disertai fenestrasi mukosa (b) Radiografi preoperatif menunjukkan apeks terbuka, perawatan endodontik tidak lengkap dan lesi periapikal pada gigi 21 (c dan d) Pencitraan *cone-beam computed tomography* mengungkapkan kehilangan plat kortikal bukal.

(Sumber: Rastogi S, 2021)

2.1.5 Gambaran Histologi

Sebuah penelitian histologis dilakukan untuk mengidentifikasi jaringan inflamasi kronis yang terkait dengan fenestrasi mukosa pada apeks akar gigi molar pertama kanan atas yang terinfeksi endodontik. Hasil penelitian tersebut menemukan fenestrasi apikal dan menemukan sel inflamasi kronis dengan jaringan ikat fibrosa di hadapan struktur biofilm bakteri yang berat. Akumulasi biofilm bakteri juga ditemukan di foramen apikal dan di antara sementum yang retak dan terlepas, sementara resorpsi sementum juga terdeteksi di beberapa area. Diperlukan penelitian histologis lebih lanjut untuk mengetahui gambaran histologis dari fenestrasi apikal.^{10,24}

2.1.6 Perawatan Fenestrasi Apikal

Penanganan utama pada kasus fenestrasi apikal adalah menghilangkan penyebab utama dan mengendalikan agar tidak terjadi infeksi lebih lanjut. Pada kasus fenestrasi apikal dengan masalah endodontik, penanganan pertama dapat dimulai dengan melakukan perawatan saluran akar non-bedah primer atau sekunder. Perawatan saluran akar bertujuan untuk mendisinfeksi dan menutup sistem saluran akar. Selanjutnya, perawatan dapat dilanjutkan dengan tindakan bedah reseksi ujung akar sekaligus melakukan debridemen akar pada permukaan yang terbuka. Secara umum, tujuan utama dari perawatan bedah adalah untuk menghasilkan konfigurasi anatomi dan lingkungan yang optimal untuk proses penyembuhan dengan menghilangkan jaringan periradikuler yang terinfeksi dan radang. Selain itu, intervensi bedah dapat menutup area mukosa yang terbuka dan mencegah iritasi mikroba ke dalam sistem saluran akar dari lingkungan mulut.^{24,31}

2.2 Penyembuhan Luka

2.2.1 Penyembuhan Jaringan Lunak

Definisi luka adalah kerusakan integritas jaringan biologis, termasuk kulit, selaput lendir, dan jaringan dari sebuah organ. Saat terjadi luka, tubuh akan merespon secara otomatis untuk melakukan proses penyembuhan luka. Proses penyembuhan luka adalah proses dinamis yang mencakup mekanisme seluler, humoral, dan molekuler yang sangat terorganisir. Penyembuhan luka memiliki 3 fase yang saling tumpang tindih yaitu inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Setiap gangguan menyebabkan penyembuhan luka yang tidak normal.^{32,33}

Penyembuhan luka terkadang diklasifikasikan menjadi penyembuhan primer dan penyembuhan sekunder. Penyembuhan yang tidak rumit dari luka yang tidak terinfeksi dan diperkirakan dengan baik didefinisikan sebagai penyembuhan primer. Luka operasi adalah contoh terbaik untuk penyembuhan primer. Jika proses penyembuhan luka pada luka ini terganggu oleh infeksi, dehisensi, hipoksia atau disfungsi imun, tahap penyembuhan sekunder dimulai. Selama penyembuhan sekunder, terjadi pembentukan jaringan granulasi dan epitelisasi pada jaringan baru ini. Jenis luka ini lebih rentan terhadap infeksi dan penyembuhan yang buruk.^{33,34}

Penyembuhan luka adalah reaksi fisiologis alami terhadap cedera jaringan. Namun, penyembuhan luka bukanlah fenomena sederhana tetapi melibatkan interaksi yang kompleks antara berbagai jenis sel, sitokin, mediator, dan sistem vaskular. Kaskade vasokonstriksi awal pembuluh darah dan agregasi trombosit dirancang untuk menghentikan pendarahan. Hal ini diikuti oleh masuknya berbagai sel inflamasi, dimulai dengan neutrofil. Sel-sel inflamasi ini, pada gilirannya,

melepaskan berbagai mediator dan sitokin untuk mendorong angiogenesis, trombosis, dan re-epitelisasi. Fibroblas, pada gilirannya, meletakkan komponen ekstraseluler yang akan berfungsi sebagai perancah.^{33,34}

Fase inflamasi ditandai dengan hemostasis, kemotaksis, dan peningkatan permeabilitas vaskular, membatasi kerusakan lebih lanjut, menutup luka, menghilangkan puing-puing seluler dan bakteri, dan mendorong migrasi seluler. Durasi tahap inflamasi biasanya berlangsung beberapa hari. Fase proliferasi ditandai dengan pembentukan jaringan granulasi, reepitelisasi, dan neovaskularisasi. Fase ini bisa berlangsung beberapa minggu. Fase maturasi dan remodeling adalah saat luka mencapai kekuatan maksimum saat matang.^{34,35}

Hemostasis adalah respon fisiologis pembuluh darah ketika terluka dengan merangsang pembentukan bekuan darah untuk menghentikan pendarahan. Ada tiga tahap utama dalam hemostasis, yaitu vasokonstriksi, pembentukan bekuan darah, dan koagulasi. Pertama adalah vasokonstriksi pembuluh darah secara langsung. Setelah pembuluh darah terluka, hormon parakrin dilepaskan oleh sel-sel endotel yang merangsang penyempitan pembuluh darah. Kedua adalah pembentukan sumbat yang dibentuk oleh akumulasi trombosit. Sumbat ini akan memblokir aliran darah di lokasi cedera sehingga perdarahan dapat dikurangi. Hal ini dapat terjadi karena trombosit yang menempel pada permukaan kolagen yang terbuka akan merangsang aktivasi trombosit untuk melepaskan beberapa sitokin seperti serotonin, tromboksan A₂, dan endotelin. Sitokin ini dapat merangsang trombosit lain untuk membentuk sumbat trombosit. Sitokin juga merangsang vasokonstriksi pembuluh darah. Permukaan kolagen yang terbuka juga memulai rangkaian

kaskade koagulasi. Kaskade pembekuan darah umumnya diklasifikasikan menjadi dua jalur, yaitu jalur intrinsik dan jalur ekstrinsik. Pada jalur intrinsik, kolagen yang terpapar akan memulai pembekuan dengan faktor pengikat 12. Sedangkan jalur ekstrinsik terutama diaktifkan oleh faktor jaringan. Faktor jaringan dapat dilepaskan oleh cedera pada jaringan. Pembentukan serat fibrin dirangsang oleh faktor prokoagulan seperti fibrinogen, faktor V dan faktor *von willebrand* yang dilepaskan oleh trombosit. Dalam jalur umum, trombin akan mengubah fibrinogen menjadi serat. Serat ini akan menjadi seperti jala, dan dapat mengikat trombosit bersama-sama. Serabut fibrin ini juga dapat menempelkan trombosit ke dinding bagian dalam pembuluh darah, di mana lokasi cedera berada.^{36,37}

Fase inflamasi (hari ke 3-5 pasca operasi) ditandai dengan vasokonstriksi pembuluh darah yang cedera dengan agregasi trombosit yang bersirkulasi yang melekat satu sama lain untuk membentuk sumbat fibrin. Hal ini menyebabkan hemostasis yang mengatur tahap untuk pembentukan matriks sementara. Setelah hemostasis diamankan, permeabilitas pembuluh darah meningkat, memungkinkan plasma darah dan mediator seluler penyembuhan lainnya melewati dinding pembuluh darah melalui diapedesis. Manifestasi klinis yang sesuai termasuk pembengkakan, kemerahan, panas, dan nyeri.^{38,39}

Fase proliferasi (14 hari pasca operasi) ditandai dengan pembentukan jaringan granulasi merah muda yang mengandung sel-sel inflamasi dan oleh sekresi kolagen. Manifestasi klinis yang sesuai termasuk re-epitelisasi, warna jaringan merah muda dan pembentukan bekas luka. Disregulasi fase ini dapat menyebabkan kelebihan kolagen dan kontraktur bekas luka.^{38,39}

Tujuan dari fase remodeling (6 minggu pasca operasi) adalah untuk menyeimbangkan degradasi matriks (pembuangan kolagen tipe II yang lebih lemah) dengan pembentukan matriks (penggantian dengan kolagen tipe I yang lebih kuat). Homeostasis serat kolagen dan matriks ekstraseluler bekas luka diatur oleh protease serin dan matriks metaloprotease. Manifestasi klinis yang sesuai adalah warna jaringan normal dan pembentukan jaringan parut. Setiap gangguan dari keseimbangan yang teratur ini dapat menyebabkan degradasi matriks yang berlebihan atau tidak adekuat dan mengakibatkan baik bekas luka keloid ataupun *dehiscence* luka.^{38,39}

2.2.2 Penyembuhan Jaringan Keras

Ketika terjadi jejas pada tulang, proses penyembuhan tulang terbagi menjadi 4 tahap yaitu: pembentukan hematoma, pembentukan *callus fibrocartilaginous*, pembentukan *callus* tulang, dan remodeling tulang.^{40,41}

1. Pembentukan hematoma (1-5 hari).

Segera setelah terjadi jejas, pembuluh darah dan periosteum rusak, menyebabkan terjadinya hematoma pada daerah sekitar jejas. Bekuan darah membentuk frame sementara untuk penyembuhan tulang. Jejas ini menyebabkan sekresi sitokin proinflamasi seperti TNF- α , BMPs, dan Interleukin (IL-1, IL-6, IL-11, IL-23). Sitokin ini menstimulasi sel-sel daerah jejas seperti makrofag, monosit, dan limfosit. Sel ini bekerjasama mengeluarkan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dalam menstimulasi penyembuhan.

2. Pembentukan *Callus Fibrocartilaginous* (5-11 hari)

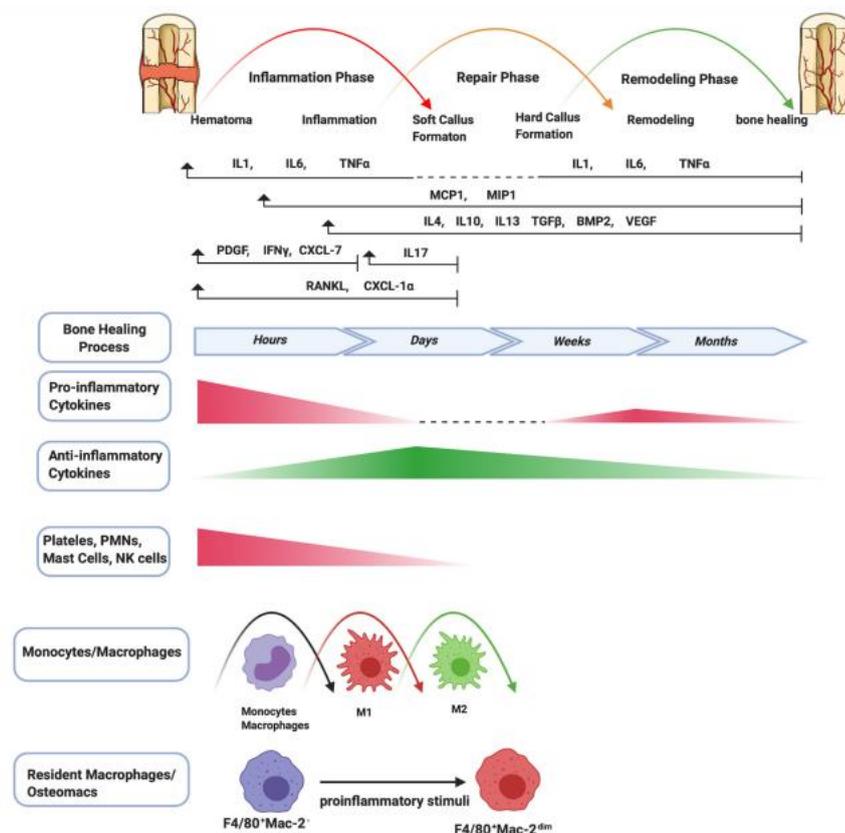
Pelepasan VEGF menyebabkan terjadinya angiogenesis pada daerah jejas, dan dalam hematoma jaringan granulasi yang kaya akan fibrin mulai berkembang. Selanjutnya mesenkimal stem sel ditarik ke daerah jejas dan proses differensiasi dimulai (oleh BMP) menjadi fibroblas, chondroblas dan osteoblas. Pada saat ini lapisan periosteal yang berdekatan, lapisan tulang muda (*woven bone*) dibentuk oleh sel osteoprogenitor.

3. Pembentukan Callus Tulang (11-28 hari)

Terbentuknya *callus cartilage* merupakan tahap awal ossifikasi tulang. RANK-L diekspresikan, menstimulasi differensiasi lebih lanjut dari conroblas, condroclas, osteoblast, osteoklas. Sebagai hasilnya *callus cartilage* diresorpsi dan dimulai tahap kalsifikasi. *Woven bone* tetap berlanjut untuk terbentuk. Pembuluh darah yang baru terbentuk berlanjut ke tahap proliferasi, menyebabkan migrasi stem sel mesenkim. Di akhir fase ini, terbentuk tulang keras, yang merupakan kalsifikasi *callus tulang immature*.

4. Remodeling tulang (18 hari-bulan hingga tahun)

Dalam kelanjutan migrasi osteoblast dan osteoklas, *hard callus*, mengulang proses remodeling yang disebut “couple remodeling”. *Couple remodeling* merupakan tahap keseimbangan antara resorpsi oleh osteoklas dan formasi oleh osteoblas. Pusat *callus* diganti dengan tulang kompak, sementara *callus* luar diganti dengan tulang *lamellar*. Proses ini membutuhkan waktu berbulan-bulan hingga struktur normal tulang terbentuk sempurna.



Gambar 2.3. Ringkasan skema tahapan penyembuhan tulang dan pola temporal sel imun relatif dan ekspresi sitokin/faktor pertumbuhan.
(Sumber: Maruyama M, 2020)

Proses Regenerasi Tulang

Regenerasi tulang adalah proses yang terjadi secara kontinyu, dimana tulang lama akan diresorpsi dan tulang baru akan dibentuk. Proses regenerasi mengontrol pembentukan kembali atau penggantian tulang selama pertumbuhan tulang. Proses regenerasi tulang merupakan suatu siklus yang meliputi beberapa tahapan, diantaranya:^{42,43}

1. *Quiescent phase*, merupakan keadaan fase tulang saat istirahat. Tahap quiescent merupakan fase istirahat yang menggambarkan tulang dalam keadaan tidak aktif sebelum proses remodeling. Faktor yang menginisiasi

proses ini belum diketahui secara pasti.

2. Tahap aktivasi (*activation phase*), adalah tahap interaksi antara prekursor osteoblas dan osteoklas, kemudian terjadi proses diferensiasi, migrasi, dan fungsi multinuklear osteoklas yang terbentuk kemudian akan melekat pada permukaan matriks tulang dan akan dimulai tahap berikutnya yaitu tahap resorpsi. Sebelum migrasi ke matriks tulang, osteoklas tersebut akan melewati sederetan *lining* sel osteoblas pada permukaan tulang untuk dapat mengeluarkan enzim proteolitik. Interaksi sel antara *stromal cell* (sel stroma) dan *hematopoietic cell* (sel hematopoietik) menjadi faktor penentu perkembangan osteoklas. Perkembangan osteoklas dari prekursor hematopoietik tidak bisa diselesaikan jika tidak ada kehadiran sel stroma. Oleh karena itu hormon sistemik dan lokal yang mempengaruhi perkembangan osteoklas disediakan oleh *stromal-osteoblastic lineage* (sel stroma).
3. Tahap resorpsi (*resorption phase*), berlangsung pada hari ke 7 dimana osteoklas melarutkan matriks mineral dan menguraikan matriks osteoid. Proses ini diselesaikan oleh makrofag dan melepaskan faktor pertumbuhan yang terkandung dalam matriks, seperti *transforming growth factor beta* (TGF- β), *platelet derived growth factor* (PDGF), dan *insulin-like growth factor I and II* (IGF-I dan II). Tahap resorpsi adalah tahap pada waktu osteoklas akan mensekresi ion hidrogen dan enzim lisosom terutama cathepsin K dan akan mendegradasi seluruh komponen matriks tulang termasuk kolagen. Setelah terjadi resorpsi maka osteoklas akan

membentuk lekukan atau cekungan tidak teratur yang biasa disebut lacunae pada tulang trabekular dan saluran haversian pada tulang kortikal.

4. Tahap reversal (*reversal phase*), berlangsung dimulai minggu ke 2 (hari ke 14). Pada tahap ini resorpsi tulang beralih ke formasi, terjadi dua peristiwa penting yaitu permukaan tulang yang baru diserap disiapkan untuk deposisi matriks tulang baru dan terjadi pensinyalan lebih lanjut resorpsi ke formasi untuk memastikan tidak ada kehilangan tulang. Persiapan permukaan tulang dilakukan oleh sel-sel turunan osteoblas yang menghilangkan matriks kolagen yang tidak termineralisasi, dan matriks mineralisasi non-kolagen. Pada akhir proses resorpsi tulang, pada rongga hasil resorpsi akan dipenuhi oleh sel mononuklear, termasuk monosit, osteosit yang dilepaskan dari matriks tulang, dan preosteoblas yang direkrut untuk memulai pembentukan tulang baru. Sinyal yang menghubungkan antara fase resorpsi ke fase awal pembentukan tulang antara lain termasuk sinyal yang berasal dari matriks tulang seperti TGF- β , IGF-1, IGF-2, BMP, PDGF, dan FGF.
5. Tahap formasi (*formation phase*), berlangsung dimulai minggu ke 3 (hari ke 21). Pembentukan tulang membutuhkan waktu 4 sampai 6 bulan. Osteoblas mensintesis matriks protein baru untuk mengisi rongga yang ditinggalkan oleh osteoklas. Osteoid adalah matriks tulang baru yang terdiri dari protein seperti kolagen tipe I. Sebagai matriks tulang baru secara bertahap termineralisasi membentuk tulang baru. Osteoblas terus berlanjut membentuk tulang baru sampai berubah menjadi sel lapisan istirahat yang

benar-benar menutupi permukaan tulang yang baru terbentuk. Tahap pada waktu terjadi proliferasi dan diferensiasi prekursor osteoblas yang dilanjutkan dengan pembentukan matriks tulang yang baru dan akan mengalami mineralisasi. Tahap formasi akan berakhir Ketika defek (cekungan) yang dibentuk oleh osteoklas telah diisi.

6. Tahap mineralisasi, proses mineralisasi dimulai 30 hari setelah pengendapan osteoid, berakhir 90 hari pada tulang trabekular dan pada 130 hari pada tulang kortikal. Selanjutnya fase Euiscent akan dimulai lagi.

2.3 Transforming Growth Factor- β (TGF- β)

2.3.1 Sejarah TGF- β

Penemuan awal TGF- β dimulai oleh De Larco dan Todaro (1978), yang menggambarkan pemurnian parsial pertumbuhan polipeptida. TGF β merupakan bagian dari prototipe super family, *growth factor dimeric* dan sitokin yang dikodekan dalam 33 gen manusia dan tikus. *Proteins TGF- β family* diketahui berperan pada perkembangan embrionik, diferensiasi sel dan hemostaatis jaringan. Saat ini terdapat hampir 7000 publikasi yang membahas tentang TGF- β .⁴⁴

TGF- β berbeda dengan TGF- α karena tidak berikatan dengan reseptor *Epidermal Growth Factor* (EGF) yang sama dengan TGF- α , sehingga aktivitas melalui reseptor permukaan sel dan mediator sinyal juga berbeda. TGF- β tidak berikatan dengan EGF reseptor, namun dibutuhkan dalam menginduksi fenotip transformasi yang dikombinasikan dengan EGF. Istilah α dan β , didasarkan pada Todaro, yang mengungkapkan bahwa TGF- α merupakan ekspresi unik yang

menunjukkan aktivitas dominan dari sel tumor dan TGF- β merupakan ekspresi pada jaringan normal yang terjadi untuk memodulasi proses.⁴⁴

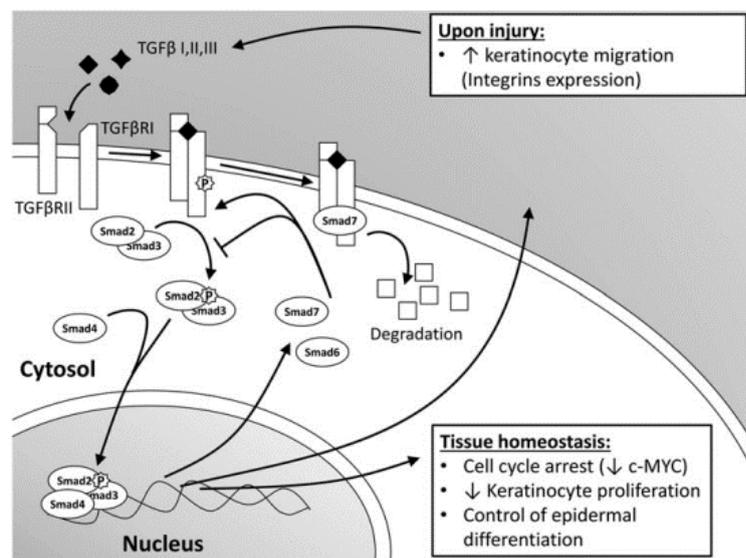
Chiefetz (1987) mengidentifikasi TGF- β 1, dan TGF- β 2, yang kemudian Derynck (1988), Ten Dijke dkk (1988) menemukan TGF- β 3. Pfeilschiffer dan Maundy (1987) pertama kali menemukan TGF β pada proses remodeling tulang. (Preffo 1989) osteoklas memiliki kemampuan mengaktifasi TGF- β . TGF- β terdeposit pada matriks tulang oleh osteoblas, disimpulkan bahwa TGF- β memiliki peran penting pada pembentukan dan resopsi tulang.⁴⁴

Terdapat setidaknya 30 anggota TGF- β family pada manusia dengan tiga isoform mamalia (TGF- β 1, - β 2, dan - β 3) ditemukan di tulang. Kesamaan ketiga isoform pada domain C-terminal (64 - 82%), dengan sembilan residu sistein yang dilestarikan membentuk empat intrachain dan satu ikatan pada interchain disulfida.⁴⁵

2.3.2 Jalur Pensinyalan TGF- β

Isoform TGF- β dapat ditemukan dan diekspresikan secara berbeda di seluruh lapisan epidermis. TGF- β 1 terlokalisir ke stratum granulosum dan korneum, sedangkan TGF- β 2 dan, pada tingkat yang lebih rendah, TGF β 3 dapat ditemukan dalam lapisan supra-basal, sehingga menunjukkan bahwa masing masing dari TGF memiliki fungsi yang berbeda. Semua isoform TGF- β disekresikan sebagai molekul pro-peptida besar dalam keadaan bentuk laten tidak aktif. Peptida terkait latensi N-terminal tetap terikat secara nonkovalen dengan TGF- β terminal-C mature. Bentuk-bentuk laten ini dapat diaktifkan oleh protease, integrin, trombodin-1, spesies oksigen reaktif, pH rendah, panas, dan gaya geser

untuk melepaskan yang matang, saat faktor biologis pertumbuhan dalam keadaan aktif. Setelah diaktifkan, TGF- β mengubah pensinyalannya dengan mengikat *transmembran TGF- β reseptor II* (TGF β RII), diikuti oleh erodimerisasi dan fosforilasinya melalui *serin/threonine kinases of transmembrane TGF- β reseptor I* (TGF β RI). Mediator intraseluler utama dari pensinyalan TGF- β adalah protein Smad.^{46,47}



Gambar 2.4. Alur skematis jalur pensinyalan *transforming growth factor- β* (TGF- β).

(Sumber: Ramirez H, 2014)

2.3.3 Peran TGF- β 1 Pada Regenerasi Tulang

Tulang merupakan organ kaku yang tersusun atas berbagai macam mineral yang memberikan dukungan mekanis pada sendi, tendon, dan ligamen, melindungi jaringan lunak atau organ dari stress mekanis atau trauma, menyimpan mineral, menghasilkan sel hematopoetik, hormon, dan mengatur kadar kalsium dalam darah. Berbagai fungsi tulang ini diatur oleh berbagai faktor, salah satunya adalah TGF- β 1. TGF- β 1 memiliki peran penting dalam pembentukan tulang, penyimpanan mineral,

generasi sel hematopoetik, dan osteoimunitas. Peran penting TGF- β 1 pada proses regenerasi tulang terbukti melalui proses resorpsi tulang dan remodeling tulang. TGF- β 1 disekresikan oleh sel-sel tulang dan di simpan dalam ECM. Saat osteoklas aktif dan meresorpsi tulang, terjadi aktivasi TGF- β 1 yang menstimulasi proliferasi dan diferensiasi osteoblast. Efek kerja TGF- β 1 pada proses pembentukan osteoklas dan osteoblas sangat bergantung pada proses diferensiasi sel, kepadatan sel, konsentrasi TGF- β 1, adanya serum dan kondisi lainnya.⁴⁸

2.3.4 Jalur Pensinyalan TGF- β 1 Pada Penyembuhan dan Epitelialisasi Luka

Peran pensinyalan TGF- β dalam penyembuhan luka telah dipelajari secara panjang lebar sejak ditunjukkan bahwa penerapan TGF- β secara eksogen meningkatkan penyembuhan luka dalam model murine. Berbagai penelitian telah menunjukkan penekanan pensinyalan TGF- β pada epidermis luka kronis. Pengurangan jalur TGF- β pada luka yang tidak sembuh dapat menyebabkan hilangnya homeostasis jaringan, hiperproliferasi epidermal, dan ketidakmampuan keratinosit untuk bermigrasi dan menutupi luka. Epitelisasi luka merupakan komponen penting dari penyembuhan luka. Luka tidak dapat dianggap tertutup secara sempurna jika tidak memiliki epitelisasi lengkap. Migrasi keratinosit sangat penting untuk keberhasilan repitelisasi, dan TGF- β memainkan peran penting dalam proses ini.⁴⁶

TGF- β tidak hanya penting untuk homeostasis epidermal, tetapi berperan penting dalam semua fase penyembuhan luka dengan mengatur fungsi keratinosit, fibroblas, sel endotel, monosit, dan jenis sel lainnya. Meskipun beberapa faktor pertumbuhan memodulasi migrasi keratinosit selama penyembuhan luka, TGF- β 1

telah dipelajari secara ekstensif karena pentingnya dan efek pleiotropiknya.^{46,49}

Ketiga isoform TGF- β berpartisipasi dalam penyembuhan luka dan reepitelisasi. Setelah terjadi cedera akut, TGF- β 1 dengan cepat diatur dan disekresikan oleh keratinosit, trombosit, monosit, makrofag, dan fibroblas. TGF- β 1 sangat penting untuk memulai inflamasi dan pembentukan jaringan granulasi. Hal ini juga merangsang kontraksi luka melalui induksi ekspresi aktin alfa otot polos pada fibroblas, dan induksi diferensiasi miofibroblas. Selanjutnya, TGF- β 1 terlibat dalam angiogenesis dengan meningkatkan faktor pertumbuhan endotel vaskular. Terakhir, TGF β 1 mendorong migrasi keratinosit selama penutupan luka.^{46,49}

2.4 Gel Aloe Vera

Aloclair gel (*polyvinylpyrrolidone-sodium hyaluronate*) merupakan perawatan standar yang dapat diberikan setelah prosedur bedah dalam mulut yang berasal dari ekstrak aloe vera. Aloe vera merupakan salah satu tanaman yang berperan dalam proses penyembuhan dengan fungsi utama sebagai anti inflamasi dan immunomodulator. Komponen aktif aloe vera (lidah buaya) secara farmakologis terletak pada jaringan parenkim, yang disebut gel. Komponen aloe vera berperan untuk merangsang makrofag dan produksi sitokin. TGF- β 1 merupakan salah satu sitokin yang terlibat dalam proses penyembuhan luka. *Mannose-6-fosfat* yang terdapat dalam aloe vera mempunyai peranan utama terhadap proses penyembuhan dan mempunyai pengaruh terhadap komposisi kolagen dan meningkatkan *cross linking* untuk kontraksi luka dan meningkatkan *tensile strength*.^{50,51}

2.5 Cangkang Kerang Hijau (*Perna viridis*)

Limbah kulit kerang hijau adalah salah satu material yang biasanya digunakan sebagai bahan kerajinan yang dilakukan oleh sekelompok pengrajin. Kerang hijau (*Perna viridis*) atau biasanya dikenal dengan green mussels adalah binatang lunak (moluska) yang hidup di laut, bercangkang dua dan berwarna hijau.⁵²



Gambar 2.5. Kerang hijau (*Perna viridis*)

(Sumber: Indrawati S. 2015)

Klasifikasi kerang hijau (*Perna viridis*) adalah sebagai berikut:⁵²

Filum : *Moluska*

Kelas : *Bivalvia*

Ordo : *Mytiloidea*

Famili : *Mytilidae*

Genus : *Perna*

Spesies : *Perna viridis*

Kerang hijau (*Perna viridis*) termasuk binatang lunak (moluska) yang hidup dilaut, bercangkang dua dan berwarna hijau. Kerang hijau merupakan organisme yang termasuk kelas *Pelecypoda*. Habitat kerang hijau adalah perairan estauri yang subur dengan kedalaman perairan sekitar 20 meter, suhu berkisar antara 260°C-

320°C, dan salinitas antara 27-35 per mil. Di negara tropis seperti Indonesia, kerang hijau tersebar luas hampir di seluruh wilayah pesisir kepulauan Indonesia, tersebar mulai dari Sumatera di Selat Malaka, Selat Lampung, Selat Sunda, sedangkan di Pulau Jawa terletak di Teluk Lada, Teluk Jakarta, Laut Jawa, dan Samudera Hindia. Di Indonesia bagian timur terdapat di perairan pesisir Nusa Tenggara, Selat Makassar hingga Teluk Ambon. Kerang hijau hidup subur di Indonesia pada muaramuara sungai dan hutan bakau, dengan kondisi lingkungan yang dasar perairannya berlumpur campur pasir, cahaya dan pergerakan air cukup, dengan kadar garam tidak terlalu tinggi.^{53,54}

Saat ini, produksi kerang hijau di Indonesia bisa mencapai 309.886 ton/tahun berdasarkan data tahun 2018. Jika cangkang ini terdiri dari 70% dari total berat kerang, maka 216.902 ton limbah cangkang kerang hijau memerlukan pembuangan yang tepat untuk mengurangi pencemaran lingkungan. Alternatifnya, sejumlah besar limbah cangkang ini dapat didaur ulang menjadi produk bernilai tambah. Upaya telah dilakukan dalam dekade terakhir untuk memproses cangkang ini menjadi *precipitated calcium carbonate* (PCC) karena semakin pentingnya sebagai bahan biomedis. Oleh karena biokompatibilitasnya yang tinggi, produk PCC dapat ditemukan di banyak sektor industri seperti aplikasi farmasi, biologi, dan biomedis.^{55,56}

Kerang hijau adalah salah satu moluska kerang penting yang berguna dalam ilmu biomedis. Beberapa senyawa penting telah diidentifikasi dan dikarakterisasi dari kerang hijau, dan sebagian besar menunjukkan aktivitas biologis yang signifikan terhadap parasit malaria, pengobatan osteoporosis, osteoarthritis, dan

rheumatoid arthritis, tuberkulosis dan diabetes. Penelitian dan investigasi skala lanjut terus dikembangkan untuk menemukan potensi baru kerang hijau dengan tujuan akhir menghasilkan jenis pengobatan baru.^{57,58}

Salah satu spesies laut alami yaitu cangkang kerang hijau (*Perna viridis*) telah banyak tercatat memiliki kualitas unggul dan memiliki komposisi polimorf aragonit kalsium karbonat murni. Cangkang kerang hijau memiliki sekitar 95% kalsium karbonat (CaCO_3) dengan kandungan lain yang meliputi zat organik dan oksida seperti SiO_2 , MgO dan SO_3 . Selain itu, cangkang kerang hijau juga memiliki komponen mineral yang hampir sama dengan tulang dengan kandungan calcium carbon (CaC) yang tinggi dan tidak mengandung unsur logam berat seperti merkuri (Hg) atau arsenik (As) di dalam produk cangkangnya, yang tentunya praktis untuk keperluan biomedis kedokteran gigi. Selain itu, kalsium karbonat (CaCO_3) pada cangkang kerang hijau dapat digunakan sebagai antibakteri melalui proses kalsinasi. Serbuk kalsium oksida (CaO) yang terbentuk pada proses kalsinasi dapat digunakan sebagai antibakteri baik untuk bakteri gram positif maupun gram negatif.^{16,17}

2.6 Teripang Emas (*Stichopus hermannii*)

Teripang emas merupakan salah satu teripang yang mudah ditemukan di Asia Tenggara, bagian barat pasifik hingga perairan Indonesia barat. Teripang emas memiliki berbagai kandungan bermanfaat diantaranya adalah kalsium (215mg/100g), fosfor (326mg/100g), asam amino esensial (14,76%), asam amino non-esensial (3,18%), glikoprotein (3,81%), kolagen (4,06%), glikosaminoglikan

(3,18%), asam hyaluronat (0,14%), kondroitin sulfat (0,65%), heparin (0,86%), heparin sulfat (1,03%), proteoglikan (2,41%), EPADHA (0,15%), flavonoid (0,04%), saponin (0,12%), triterpenoida (0,09%) dan *cell growth factor* (0,11%). Kandungan dari teripang emas ini dapat menunjang proses pembentukan tulang.^{59,60}



Gambar 2.6. Teripang Emas (*Stichopus hermannii*).
(Sumber: Sandana KI, 2017)

Klasifikasi teripang Emas (*Stichopus hermannii*) adalah sebagai berikut:⁵⁹

Filum	: <i>Echinodermata</i>
Subfilum	: <i>Eleutherozoa</i>
Infrafilum	: <i>Echinozoa</i>
Kelas	: <i>Holothuroidea</i>
Subkelas	: <i>Aspidochirotacea</i>
Ordo	: <i>Aspidochirotida</i>
Family	: <i>Stichopodidae</i>
Genus	: <i>Stichopus</i>
Nama spesies	: <i>hermannii</i>
Nama ilmiah	: <i>Stichopus hermannii</i>

Teripang emas memiliki salah satu bahan variasi komposisi aktif yang dapat diberikan secara lokal dan dikenal mempunyai mekanisme yang berguna pada

proses *remodeling* tulang. Hyaluronat, EPA, DHA, dan kondroitin sulfat memiliki efek anti-osteoklastogenik, dan kandungan flavonoid meningkatkan level OPG. Teripang emas dapat meningkatkan sitokin anti-inflamatorik secara lokal melalui peningkatan ekspresi OPG sebagai marker jaringan periodontal.⁶¹

Kandungan aktif pada teripang emas seperti EPA, DHA yang berfungsi menghambat aktivitas sel osteoklas yang berperan dalam proses penguraian tulang dan meningkatkan aktivitas osteoblas dalam proses pembentukan tulang melalui peningkatan sintesis senyawa. Kondroitin sulfat memiliki efek anti-osteoklastogenik dan flavonoid yang dapat meningkatkan ekspresi OPG melalui osteoblas dengan cara menstimulasi fungsi dan meningkatkan diferensiasi osteoblas sehingga dapat menjaga kesehatan tulang alveolar dan dapat mencegah resorpsi tulang alveolar serta terbukti dalam menurunkan ekspresi RANKL secara signifikan. Kandungan-kandungan lain pada teripang emas juga dapat meningkatkan ekspresi sitokin anti-inflamasi sehingga dapat meningkatkan ekspresi Osteoprotegerin (OPG).^{60,62-64}

2.7 Tabel Sintesa

Berikut beberapa jurnal referensi dari penelitian-penelitian sebelumnya yang berkaitan.

No	Penulis	Judul	Kesimpulan
1.	Wong J, Lee AHC, Zhang C. 2021	Diagnosis and Management of Apical Fenestrations Associated with Endodontic.	Fenestrasi apikal berhubungan dengan endodontik jarang dilaporkan, namun demikian implikasi klinis yang signifikan. Diagnosis hanya didasarkan pada presentasi klinis mungkin menantang, terutama ketika tidak ada fenestrasi mukosa yang muncul bersamaan. Literatur menunjukkan tanda dan gejala yang terkait mungkin sangat bervariasi. Sementara beberapa pasien dengan kondisi ini mungkin benar-benar asimtomatik, orang lain mungkin mengalami gigi nyeri setelah terapi endodontik. CBCT berfungsi sebagai alat diagnostik yang berguna. Manajemen yang berhasil bergantung pada kontrol yang memadai terhadap infeksi saluran akar serta pemulihan konfigurasi anatomi yang menguntungkan dari apeks akar dalam hubungannya dengan tulang alveolar di sekitarnya. Lebih banyak penelitian masih diperlukan untuk merumuskan rekomendasi berbasis bukti diagnosis dan pengobatan fenestrasi apikal terkait dengan penyakit endodontik.
2.	Akbulut A, Akgöl B, Orhan K, Bayram M. 2021	Assessment of dehiscence and fenestration in children and adolescents using cone beam computed tomography.	Dehiscence alveolar dan fenestrasi lebih sering terjadi pada gigi sulung daripada gigi tetap. Selain itu, cacat ini lebih banyak terdeteksi pada gigi maksila. Mengenai endodontik dan terapi ortodontik pada maksila, penggunaan CBCT berguna dalam menentukan daerah struktur anatomi pada kasus suspek secara akurat pada pasien anak dan remaja.

3.	Fawaz Hamad Alkazman, Hassan M. Abouelkheir, Hesham Almashat, Hadi R. Alfahadi, 2021	Assessment of the distribution of facial root fenestration in maxillary anterior teeth in Saudi sub-population using cone-beam computed tomography: Retrospective study	Pada subpopulasi Saudi, mayoritas pasien yang terkena fenestrasi akar adalah perempuan, dan gigi yang paling sering terkena adalah gigi insisivus lateral kanan. Selain itu, jenis fenestrasi yang paling umum adalah Tipe IV.
4	Mediarman GN, Sumardianto, Riyadi PH, Rianingsih L, dan Purnamayati L. 2021	Potentials of CaO powder result of calcination from green shells (<i>Perna viridis</i>), scallops (<i>Placuna placenta</i>), and blood clams (<i>Anadara granosa</i>) as antibacterial agent.	Penggunaan ketiga cangkang ini bisa menghambat pertumbuhan bakteri gram negatif dan positif, tapi yang terbaik antibakteri dihasilkan oleh serbuk CaO kerang darah dengan nilai zona hambat 15,22 mm. Faktor yang mempengaruhi besar kecilnya zona hambat adalah habitat, jenis kerang, pengapuran suhu, dan ukuran partikel bubuk. Untuk mengetahui keefektifannya terhadap bahan makanan, dilakukan pengujian lebih lanjut harus dilakukan pada produk.
5.	Kumari B, Solanki H. 2021	Anti-inflammatory Compounds from the Hydrolysate of Indian Marine Green Mussel (<i>Perna viridis</i> L).	Upaya dilakukan untuk meninjau studi tentang hidrolisat kerang yang menunjukkan sifat modulasi kekebalan. Investigasi ini dapat membantu mengembangkan senyawa bioaktif spektrum paling kuat dan luas dengan sifat anti-inflamasi yang dapat digunakan sebagai obat potensial di bidang kedokteran. Mempertimbangkan adanya berbagai aktivitas biologis dalam hidrolisat kerang, Pengawas Obat dan Makanan Rusia menyetujui hidrolisat kerang mentah untuk digunakan manusia, setelah berbagai uji klinis, toksikologi, dan farmakologis. Dalam upaya yang sama, fraksi paling aktif dalam hidrolisat kerang mentah akan diisolasi dan dikarakterisasi untuk penggunaan komersial.

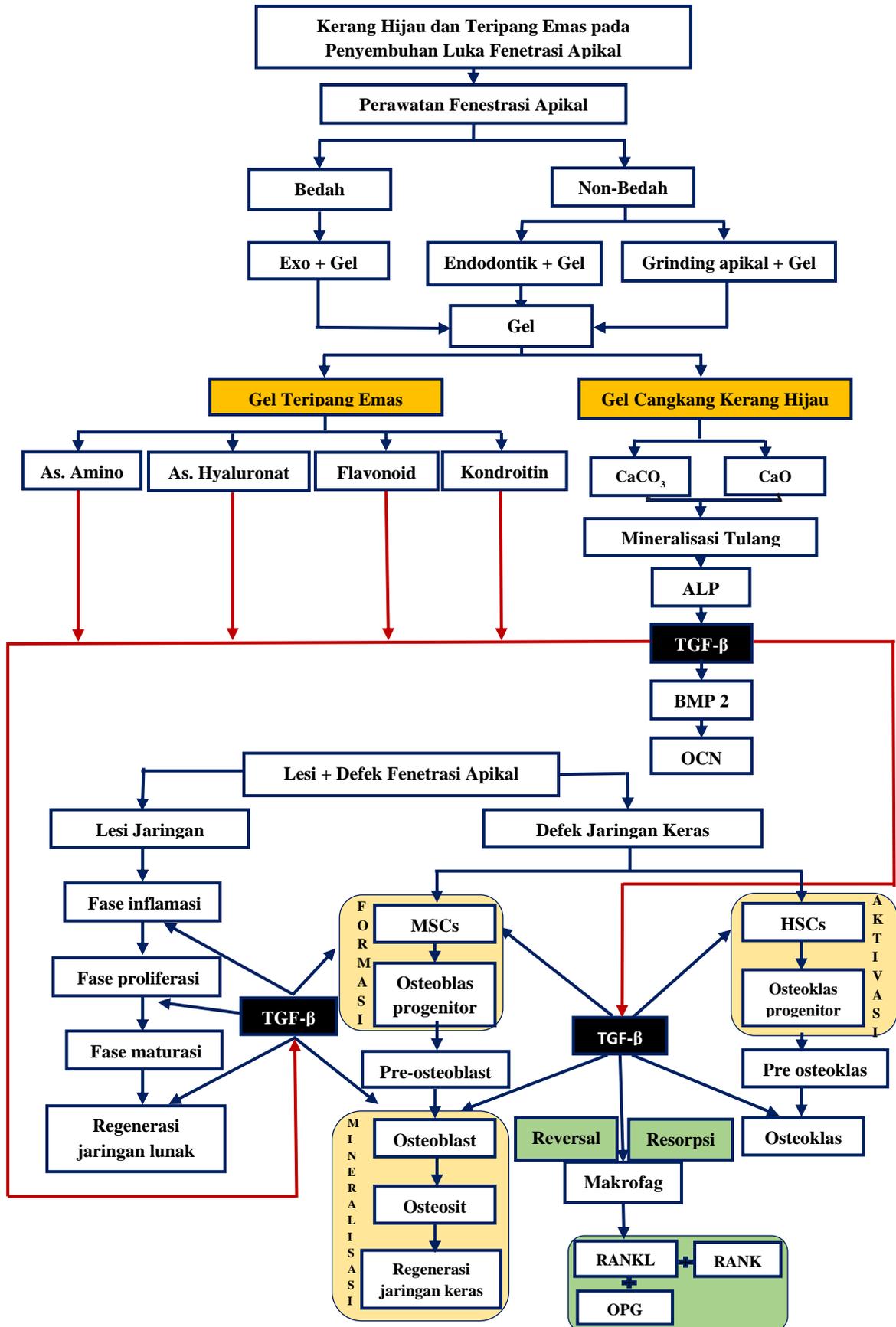
6.	Mardiana Adam, Hasanuddin Thahir, Supiaty, Harun Achmad, Sri Wahyu Putri, Azizah, Dian Eka Satya. 2021	The Potential of Golden Sea Cucumber (<i>Stichopus hermannii</i>) in the Regeneration of Periodontal Tissues: a Literature Review.	Teripang emas merupakan salah satu mikroorganisme laut yang memiliki nilai ekonomi dan dapat digunakan sebagai makanan dan di bidang kesehatan. Penggunaannya dalam rekayasa jaringan juga mengalami perkembangan. Beberapa penelitian membuktikan bahwa kandungan teripang emas bisa mempercepat regenerasi jaringan periodontal, namun masih diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai potensi teripang emas dalam kombinasi dengan bahan lainnya.
7.	Rima Parwati Sari, Hansen Kurniawan. 2019	Effectiveness of <i>Anadara granosa</i> shell- <i>Stichopus hermanni</i> granules at accelerating woven bone formation fourteen days after tooth extraction.	Pemberian scaffold granula kombinasi cangkang <i>Anadara granosa</i> dan <i>Stichopus hermanni</i> dapat mempercepat pembentukan woven bone pada hari keempat belas pasca pencabutan gigi untuk mencegah resorpsi tulang alveolar (soket preservasi). Konsentrasi <i>Stichopus hermanni</i> 0,8% paling efektif dalam hal mempercepat pembentukan woven bone pada hari keempat belas pasca pencabutan gigi.
8.	Rima Parwati Sari, Sri Agus Sudjarwo, Retno Pudji Rahayu, Widyasri Prananingrum, Syamsulina Revianti, Hansen Kurniawan, and Aisah Faiz Bachmid. 2017	The effects of <i>Anadara granosa</i> shell- <i>Stichopus hermanni</i> on bFGF expressions and blood vessel counts in the bone defect healing process of Wistar rats.	Kombinasi cangkang <i>Anadara granosa</i> dan <i>Stichopus hermanni</i> yang digunakan sebagai pengganti tulang dapat secara efektif meningkatkan ekspresi bFGF dan jumlah pembuluh darah dalam penyembuhan kerusakan tulang pada tikus Wistar.

9.	Sari R P, Revianti S, Andriani D, Prananingrum W, Rahayu R P, Sudjarwo S A. 2020	The Effect of Anadara granosa Shell's–Stichopus hermanni Scaffold on CD44 and IL-10 Expression to Decrease Osteoclasts in Socket Healing.	Scaffold dari kombinasi AGSH efektif untuk meningkatkan ekspresi CD44 dan IL-10 untuk menurunkan osteoklas pada penyembuhan soket pasca pencabutan gigi dimana konsentrasi <i>S. hermanni</i> yang paling efektif adalah 0,8%.
10.	Alifah Nur Aida, Reine Zhafirah, Helmi Hirawan, Abdul Haris Budi Widodo, Christina Cahyani Prihastuti, Tirta Wardana. 2022	Wound Healing Potential of Forest Honey for Increasing TGF- β 1 Protein Expression in Palatoplasty: In-vivo and In-silico Studies.	Madu hutan dapat meningkatkan ekspresi protein TGF β pada luka biopsi pada palatum tikus Sprague-Dawley karena kandungan flavonoidnya. Genistein dapat mempercepat penyembuhan luka melalui induksi mekanisme jalur pensinyalan TGF- β untuk meningkatkan proliferasi dan aktivasi makrofag.
11.	Niswaton Chasanah, Achmad Bashori, Agung Krismariono. 2018	Ekspresi TGF β 1 Setelah Pemberian Ekstrak Gel Aloe Vera Pada Soket Pencabutan Gigi Tikus Wistar.	Ekspresi TGF β 1 meningkat setelah pemberian ekstrak gel Aloe vera konsentrasi 45%,60%,90% pada soket alveolar pasca pencabutan gigi tikus wistar.
12.	Afra I. Tomaa, Julia M. Fuller, Nick J. Willetta, Steven L. Goudy. 2021	Oral Wound Healing Models and Emerging Regenerative Therapies.	Dengan memodulasi respon inflamasi dan dengan demikian fase proliferasi penyembuhan mukosa, metode pengobatan yang sesuai dapat maju menuju fase remodeling yang ditingkatkan dengan fenotipe pro-regeneratif. Oleh karena itu, terapi translasi menggunakan pendekatan imunomodulator, sambil memanfaatkan sistem sintetik dan biologis, dapat memberikan pilihan pengobatan terobosan untuk penyembuhan luka mulut secara keseluruhan dan regenerasi jaringan mukosa.

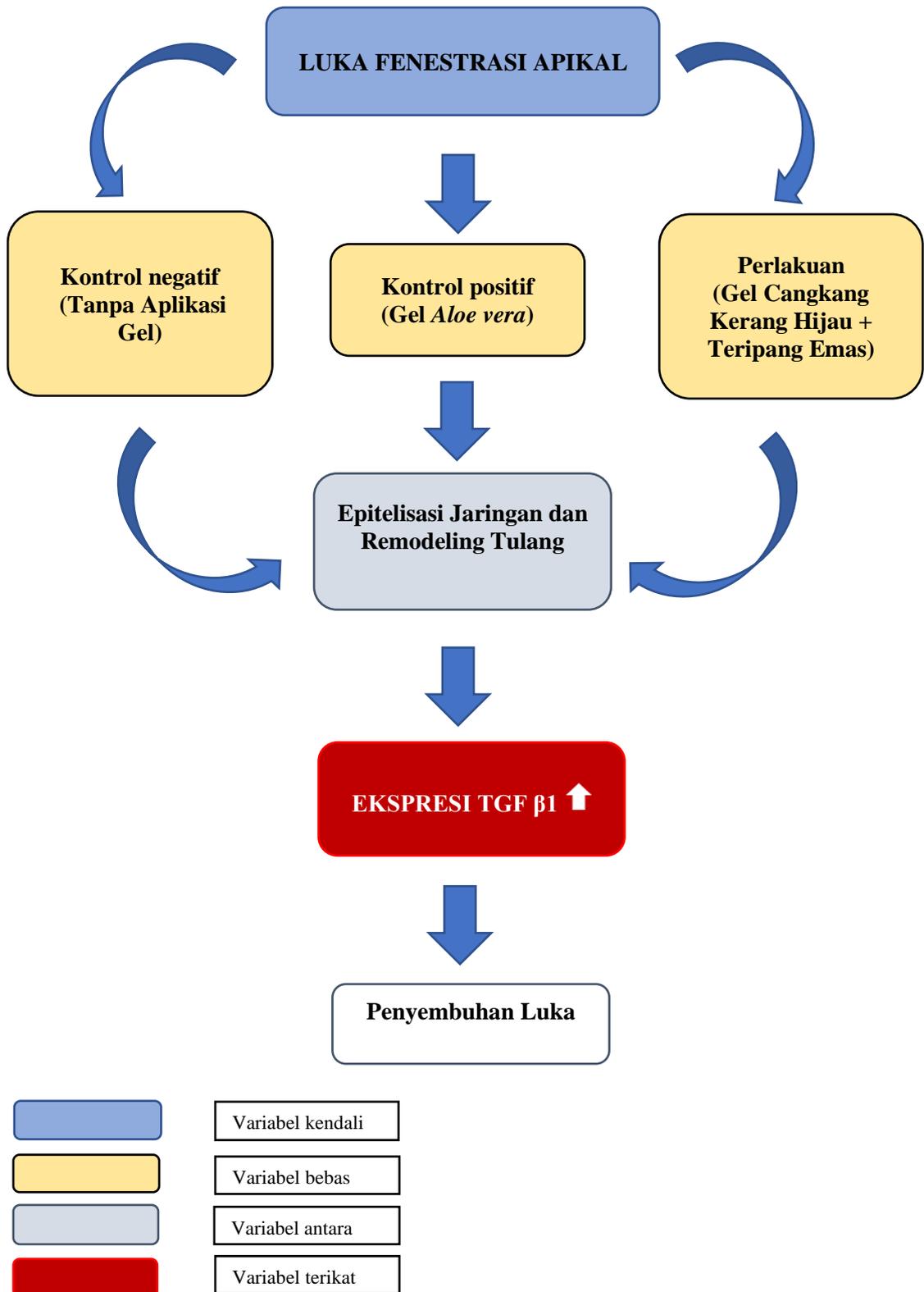
13.	Olivia Avriyanti Hanafiah, Reevanash Poravi, Devina Angga, Trimurni Abidin, Syafrudin Ilyas, Marline Nainggolan, Endang Syamsudin. 2018	The Role of TGF Beta 1 and PDGF BB in Wound Healing of the Palate.	PDGF memainkan peran penting dalam penyembuhan luka dan pembentukan jaringan dengan merangsang proliferasi fibroblas, sel arteri otot polos, kondrosit, dan sel epitel dan endotel, bertindak sebagai kemoatraktan untuk sel hematopoietik dan sel mesenkim, fibroblas dan sel otot dan mengaktifkan TGF- β yang pada gilirannya, merangsang neutrofil dan makrofag, mitosis fibroblas dan sel otot polos, sintesis kolagen, aktivasi kolagen, dan angiogenesis.
-----	--	--	--

Tabel sintesa ini dibuat dengan tujuan ingin menunjukkan jurnal-jurnal referensi yang digunakan dalam penelitian ini dan berdasarkan dari jurnal-jurnal referensi yang dijadikan jurnal acuan tampak bahwa belum ada penelitian sebelumnya yang menggunakan bahan kerang hijau dan teripang emas.

2.8 Kerangka Teori



2.9 Kerangka Konsep



2.10 Hipotesis

1. Gel kombinasi cangkang kerang hijau (*Perna viridis*) dan teripang emas (*Stichopus hermannii*) efektif dalam mempercepat proses penyembuhan luka.
2. Ada perbedaan peningkatan ekspresi TGF- β 1 antara kelompok perlakuan yaitu pada penggunaan bahan gel kombinasi cangkang kerang hijau (*Perna viridis*) dan teripang emas (*Stichopus hermannii*) dibandingkan dengan gel *Aloe vera* dan tanpa aplikasi gel terhadap penyembuhan luka.

2.11 Keterbatasan Penelitian

1. Pada penelitian ini kami tidak membuat baseline, kontrol negatif merupakan defek artifisial yang dibuat pada hewan coba.
2. Pada penelitian ini tanda radang yang dilihat hanya TGF- β 1.
3. Pada penelitian ini menggunakan satu kadar konsentrasi saja yaitu 0,8%.
4. Pada penelitian ini pembuatan luka fenestrasi apikal pada *Rattus norvegicus* (lesi jaringan lunak dan defek jaringan keras) sebatas membrum pada vestibulum mandibula yang dapat dijangkau dikarenakan struktur anatomi gigi tikus yang melengkung seperti kail sehingga sulit untuk menjangkau apikalnya.