

**EFEKTIVITAS KOMBINASI EKSTRAK IKAN HARUAN
(*Channa striata*) dan KALSIUM HIDROKSIDA TERHADAP
PENURUNAN JUMLAH SEL LIMFOSIT DAN IL-1 β PADA
PULPA GIGI TIKUS GALUR WISTAR YANG TERINFLAMASI**

TESIS



Oleh:

RISNAWATI

J025 202 003

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS
PROGRAM STUDI KONSERVASI GIGI
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**EFEKTIVITAS KOMBINASI EKSTRAK IKAN HARUAN
(*Channa striata*) dan KALSIUM HIDROKSIDA TERHADAP
PENURUNAN JUMLAH SEL LIMFOSIT DAN IL-1 β PADA
PULPA GIGI TIKUS GALUR WISTAR YANG TERINFLAMASI**

TESIS



Oleh:

RISNAWATI

J025 202 003

Pembimbing:

Dr. drg. Juni Jekti Nugroho, Sp.KG Subsp KE(K)

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

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS
PROGRAM STUDI KONSERVASI GIGI
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**EFEKTIVITAS KOMBINASI EKSTRAK IKAN HARUAN
(*Channa striata*) dan KALSIUM HIDROKSIDA TERHADAP
PENURUNAN JUMLAH SEL LIMFOSIT DAN IL-1 β PADA
PULPA GIGI TIKUS GALUR WISTAR YANG TERINFLAMASI**

TESIS

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Profesi Spesialis Bidang
Ilmu Konservasi Gigi**

Disusun dan Diajukan Oleh

**RISNAWATI
J025 202 003**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS
PROGRAM STUDI KONSERVASI GIGI
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

PENGESAHAN TESIS

**EFEKTIVITAS KOMBINASI EKSTRAK IKAN HARUAN
(*Channa striata*) dan KALSIMUM HIDROKSIDA TERHADAP
PENURUNAN JUMLAH SEL LIMFOSIT DAN IL-1 β PADA
PULPA GIGI TIKUS GALUR WISTAR YANG TERINFLAMASI**

Diajukan oleh

RISNAWATI

J025 202 003

Telah disetujui

Makassar, 14 Juni 2023

Pembimbing I

Pembimbing II

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

Dr.drg.Aries Chandra Trilaksana, Sp.KG Subsp KE (K) NIP. 19760327 200212 1 001

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


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

**Dekan
Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Hasanuddin**


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

TELAH DIUJI OLEH PANITIA PENGUJI TESIS

PADA TANGGAL 31 Mei 2023

PANITIA PENGUJI TESIS

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

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

: Dr. drg. Maria Tanumihardja, MDSc i, M.Kes

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

: Prof. Dr. drg. Asmawati, M.Kes, PBO

MENGETAHUI

KETUA PROGRAM STUDI

PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS KONSERVASI GIGI



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

NIP. 19640518 199103 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Risnawati

Nomor Mahasiswa : J025 202 003

Program Studi : Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis

Bidang studi Konservasi Gigi

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

Makassar, Juni 2023

Yang Menyatakan



RISNAWATI

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Assalamualaikum wr, wb

Dengan mengucapkan puji dan syukur kehadirat Allah SWT, karena atas berkat, rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini dengan judul “Efektivitas Kombinasi Ekstrak Ikan Haruan (*Channa Striata*) Dan Kalsium Hidroksida Terhadap Penurunan Jumlah Sel Limfosit Dan Il-1 β Pada Pulpa Gigi Tikus Galur Wistar Yang Terinflamasi.”.

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

1. **drg. Irfan Sugianto, M.Med.Ed, Ph.D** sebagai dekan Fakultas Kedokteran Gigi UIversitas Hasanuddin beserta seluruh pimpinan fakultas atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Konservasi Gigi Universitas Hasanuddin Makassar.
2. **Dr. drg. Juni Jekti Nugroho, Sp.KG Subsp KE(K)** sebagai pembimbing I yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga dalam memberikan arahan, masukan serta dukungan untuk menyelesaikan penelitian ini.
3. **Dr.drg.Aries Chandra Trilaksana, Sp.KG Subsp KE (K)** sebagai pembimbing II yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga dalam memberikan arahan, masukan serta dukungan untuk menyelesaikan penelitian ini.
4. **drg. Nurhayaty Natsir, Ph.D, Sp.KG Subsp KR (K)** sebagai Ketua Program Studi Konservasi Gigi serta sebagai dosen dan penguji yang telah bersedia memberikan bimbingan, saran dan koreksi terhadap hasil penelitian ini.
5. **Dr. drg. Maria Tanumihardja, MDSc i, M.Kes** sebagai dosen dan penguji yang telah bersedia memberikan bimbingan, saran dan koreksi terhadap hasil penelitian ini
6. **Prof. Dr. drg. Asmawati, M.Kes, PBO** sebagai dosen dan penguji yang telah bersedia memberikan bimbingan, saran dan koreksi terhadap hasil penelitian ini

7. **drg. Christine Anastasia Rovani, Sp.KG Subsp KR (K)** sebagai dosen yang memberikan ilmu, bimbingan, dan masukan selama Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Konservasi Gigi.
8. **drg. Wahyuni Suci Dwiandhany, Ph.D, Sp.KG Subsp KR (K)** sebagai dosen yang memberikan ilmu, bimbingan, dan masukan selama Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Konservasi Gigi.
9. **drg. Noor Hikmah, Sp.KG Subsp KE (K)** sebagai dosen yang memberikan ilmu, bimbingan, dan masukan selama Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Konservasi Gigi.
10. **Dr.drg.Sumidarti Anas,M.Kes, drg. Hafsa Katu, M. Kes, Prof. Dr. drg. Ardo Sabir, M. Kes, Dr.** sebagai dosen yang memberikan ilmu, bimbingan, dan masukan selama Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Konservasi Gigi.
11. Seluruh staf Klinik Hewan Pendidikan Fakultas kedokteran Hewan Universitas Hasanuddin yang telah banyak membantu dalam pemeliharaan hewan coba.
12. Seluruh staf Laboratorium Kimia Pakan Fakultas Peternakan Universitas Hasanuddin Makassar yang telah banyak membantu dalam pembuatan ekstrak ikan haruan (*Channa striata*)
13. Seluruh staf Laboratorium Patologi Anatomi RS Universitas Hasanuddin, yang telah banyak membantu dalam proses pembuatan preparat histologi.
14. Teman seperjuangan penelitianku Dewi Krisyanti, Linda Dian Aksari (Almh) suka dan duka penelitian ini dilalui Bersama.
15. Teman-teman residen Konservasi Gigi dan sahabat terkhusus angkatan 12 (Feby, Sari Arianti, Sakiya, Aryuni dan Ni Putu Sartika). Terimakasih untuk kebersamaan, kekompakan, suka dan duka yang dilalui bersama.
16. Sejawat senior dan junior residen Konservasi Gigi yang banyak membantu selama proses penelitian dan koresidenan PPDGS FKG Unhas.
17. Terkhusus kepada:
 - a. Ayah dan ibu tercinta, **H.Muh.Taha dg. Sikki (Alm) dan Hj.Mardadi dg. Sangnging (Almh)**. Semasa hidup tiada henti mendoakan anak-anaknya. Semoga beliau bangga dengan perjuangan anaknya.

- b. Saudara-saudara ku tersayang. H.Mustapa dg Serang, H.Mustari dg Mase, Abd Samad dg Ngirate, Hj.Musdalifa dg Kebo, Masdar dg Jarre, Hj.Aminah dg Ngai, Muslina dg Jene, dan Muh.Ilyas dg Rombo. Terimakasih atas segala dukungan doa, moril dan materil kepada penulis selama menjalani proses pendidikan.

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

Makassar, Juni 2023

Penulis

ABSTRAK

RISNAWATI. Efektivitas Kombinasi Ekstrak Ikan Haruan (*Channa striata*) Dan Kalsium Hidroksida Terhadap Penurunan Jumlah Sel Limfosit Dan IL-1 β Pada Pulpa Gigi Tikus Galur Wistar Yang Terinflamasi.
(Dibimbing oleh Juni Jekti Nugroho dan Aries Chandra Trilaksana)

Latar belakang: Pulpa yang mengalami inflamasi jika tidak dirawat dapat menyebabkan kematian pulpa. Kalsium hidroksida (KH) masih digunakan sebagai *gold* standar perawatan pulpa gigi yang terbuka akibat prosedur dental, namun dapat menyebabkan nekrosis saat berkontak langsung dengan pulpa. Oleh karenanya dikembangkan bahan dari alam yang memiliki efek antiinflamasi baik dengan efek samping minimal yaitu ikan haruan (*Channa striata*). **Tujuan:** Penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi dan menganalisis efektivitas kombinasi ekstrak ikan haruan dan kalsium hidroksida terhadap penurunan jumlah sel limfosit dan IL-1 β pada pulpa gigi tikus galur wistar yang terinflamasi. **Metode:** Penelitian eksperimental laboratoris dengan desain penelitian *post-test control group design*. Sebanyak 32 sampel gigi depan tikus dibagi 4 kelompok yaitu kontrol positif (KH 100%), perlakuan 1 (ekstrak haruan 25%, KH 75%), perlakuan 2 (ekstrak haruan 50%, KH 50%), dan perlakuan 3 (ekstrak haruan 75%, KH 25%). Bahan uji diaplikasikan pada kavitas kelas 1 yang dibuat mencapai atap pulpa kemudian sampel di dekapitasi pada hari ke-1, 3, 5 dan 7. Data dianalisis statistik menggunakan uji Anova dan *Post Hoc LSD*. **Hasil:** Jumlah sel limfosit dan IL-1 β tertinggi di hari ke-3 pada semua kelompok uji dan menurun di hari ke-5 dan 7. Meskipun tidak berbeda secara signifikan, namun kombinasi ikan haruan dan KH terbukti efektif menurunkan jumlah sel limfosit dan IL-1 β . **Kesimpulan:** Aplikasi kombinasi ekstrak ikan haruan konsentrasi 75% dan kalsium hidroksida 25% pada pengamatan hari ke-7 terbukti efektif menurunkan jumlah sel limfosit dan IL-1 β dibandingkan kalsium hidroksida konsentrasi 100%.

Kata Kunci: Ekstrak Ikan haruan (*Channa striata*), Kalsium Hidroksida, Limfosit, IL-1 β .

ABSTRACT

RISNAWATI. Effectiveness of a Combination of Haruan Fish Extract (*Channa Striata*) and Calcium Hydroxide on Reducing the Number of Lymphocytes and IL-1 β in the Inflamed Dental Pulp of Galur Wistar Rats.

(Under the guidance of Juni Jekti Nugroho and Aries Chandra Trilaksana)

Background: Untreated Inflamed pulp can cause pulp death. Calcium hydroxide (CH) is the gold standard for treatment of exposed pulp due to dental procedures, but can cause necrosis when in direct contact with the pulp. Therefore, natural ingredients were developed to have good anti-inflammatory effects with minimal side effects, namely Haruan fish (*Channa striata*).

Objective: This study was conducted to evaluate and analyze effectiveness of the combination haruan fish extract and calcium hydroxide in reducing number of lymphocytes and IL-1 β cells in inflamed dental pulp of rats. **Methods:** Laboratory experimental research with post-test control group design. A total of 32 rat anterior tooth samples divided into 4 groups: positive control (CH 100%), treatment 1 (haruan extract 25%, CH 75%), treatment 2 (haruan extract 50%, CH 50%), and treatment 3 (haruan extract 75%, CH 25%). Test material was applied to class 1 cavity, which was made to reach the pulp roof and decapitated on days 1, 3, 5, and 7. Data were statistically analyzed using ANOVA test and post-hoc LSD. **Results:** Highest number of lymphocytes and IL-1 β was on day 3 in all test groups and decreased days 5 and 7. Although not significantly different, combination of haruan fish and CH was proven effective in reducing number of lymphocytes and IL-1 β . **Conclusion:** Application of combination 75% concentration haruan fish extract and 25% CH on day 7 observation proved effective in reducing number of lymphocytes and IL-1 β compared to 100% CH. **Keywords:** Haruan fish (*Channa striata*) extract, Calcium Hydroxide, Lymphocytes, IL-1 β .

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
PRASYARAT GELAR	iii
PENGESAHAN UJIAN TESIS	iv
PENETAPAN PANITIA PENGUJI	v
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	vi
KATA PENGANTAR	vii
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xvii
DAFTAR TABEL.....	xix
DAFTAR DIAGRAM	xx
DAFTAR LAMPIRAN	xxi
BAB I – PENDAHULUAN	
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	5
1.4.1. Manfaat Iptek	5

1.4.2. Manfaat Klinis	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Pulpa Gigi	6
2.1.1. Definisi Pulpa	6
2.1.2. Dentin Pulpa Kompleks	7
2.1.3. Fungsi Pulpa	8
2.1.3.1. Fungsi Induksi	8
2.1.3.2. Fungsi Pembentukan (Formatif)	8
2.1.3.3. Fungsi Nutritif.....	9
2.1.3.4. Fungsi Pertahanan (Defensif)	9
2.1.3.5. Fungsi Sensatif.....	9
2.2. Pulpitis.....	9
2.3. <i>Pulp Capping</i>	12
2.4. Kalsium Hidroksida	14
2.5. Ikan Haruan (<i>Channa striata</i>).....	15
2.5.1. Morfologi dan Klasifikasi Ikan Haruan	16
2.5.2. Kandungan Ikan Haruan	17
2.6. Sel Limfosit.....	19
2.7. Interleukin 1 β (IL-1 β)	21
BAB III – KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP	
3.1. Kerangka Teori.....	23
3.2. Kerangka Konsep.....	24
3.3. Hipotesa Penelitian.....	25
BAB IV – METODELOGI PENELITIAN	
4.1. Rancangan Penelitian.....	26

4.1.1. Jenis Penelitian.....	26
4.1.2. Desain Penelitian.....	26
4.2. Waktu dan Tempat Penelitian	26
4.2.1. Waktu Penelitian	26
4.2.2. Lokasi Penelitian.....	26
4.3. Populasi dan Sampel Penelitian	27
4.3.1. Populasi Penelitian.....	27
4.3.2. Sampel Penelitian.....	27
4.3.3. Perhitungan Besar Sampel	28
4.4. Identifikasi Variabel dan Definisi Operasional.....	29
4.4.1. Variabel Penelitian	29
4.4.2. Definisi Operasional.....	30
4.5. Alat dan Bahan.....	31
4.5.1. Alat.....	31
4.5.2. Bahan.....	32
4.6. Prosedur Penelitian.....	32
4.6.1. Pembuatan Ekstrak Ikan Haruan (<i>Channa striata</i>)	32
4.6.2. Prosedur Hewan Coba dan Aplikasi Bahan Uji pada Pulpa Gigi Tikus.....	34
4.6.3. Pemeriksaan Mikroskopis Jumlah Sel Limfosit.....	36
4.6.4. Pemeriksaan Imunohistokimia Jumlah Interleukin 1 β (IL-1 β)	37
4.7. Pengumpulan dan Analisis Data	39
4.7.1. Jenis Data	39
4.7.2. Pengolahan Data.....	39
4.7.3. Analisis Data	38

4.7.4. Penyajian Data	39	
4.8. Alur Penelitian	40	
BAB V HASIL		
5.1. Pengamatan Histologis.....	42	
5.2. Hasil Analisis Data.....	49	
BAB VI. PEMBAHASAN.....		56
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN		
7.1. Kesimpulan	62	
7.2. Saran.....	62	
DAFTAR PUSTAKA	63	
LAMPIRAN	69	

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang / Singkatan	Arti dan Keterangan
Zn	Seng
Fe	Zat Besi
Cu	Tembaga
Ca	Kalsium
HE	Haematoxylin Eosin
μg	Mikrogram
μl	Mikroliter
μm	Mikrometer
IHC	Immunohistochemistry
IL-1 β	Interleukin-1 β
Ca(OH) ₂	Kalsium hidroksida
SPSS	Statistical Package for the Social Science
P	Probability
PMN	Polimorfonukleus

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Lapisan odontoblas dan subodontoblas pada pulpa.	14
Gambar 2.2 Sifat ideal suatu bahan <i>pulp capping</i>	21
Gambar 2.3 Ikan Haruan (<i>Channa striata</i>)	23
Gambar 2.4 Komposisi gizi ekstrak ikan haruan (<i>Channa striata</i>) dalam 100 ml	24
Gambar 2.5 Limfosit T pada pulpa koronal gigi molar ketiga manusia.	26
Gambar 5.1 Jumlah sel limfosit pada sel odontoblas dengan teknik imunohistokimia (Perbesaran 400x dan 1000x) pada hari ke-1 kelompok uji	49
Gambar 5.2 Jumlah sel limfosit pada sel odontoblas dengan teknik imunohistokimia (Perbesaran 400x) pada hari ke-3 kelompok uji	50
Gambar 5.3 Jumlah sel limfosit pada sel odontoblas dengan teknik imunohistokimia (Perbesaran 400x) pada hari ke-5 kelompok uji	51
Gambar 5.4 Jumlah sel limfosit pada sel odontoblas dengan teknik imunohistokimia (Perbesaran 400x) pada hari ke-7 kelompok uji	52
Gambar 5.5 Jumlah Interleukin-1 β (IL-1 β) pada sel odontoblas dengan teknik imunohistokimia (Perbesaran 100x, 400x dan 1000x) pada hari ke-1 kelompok uji	53
Gambar 5.6 Jumlah Interleukin-1 β (IL-1 β) pada sel odontoblas dengan teknik imunohistokimia (Perbesaran 100x, 400x dan 1000x) pada hari ke-3 kelompok uji	54
Gambar 5.7 Jumlah Interleukin-1 β (IL-1 β) pada sel odontoblas dengan teknik imunohistokimia (Perbesaran 100x, 400x dan 1000x) pada hari ke-5 kelompok uji	55

Gambar 5.8 Jumlah Interleukin-1 β (IL-1 β) pada sel odontoblas dengan teknik imunohistokimia (Perbesaran 100x, 400x dan 1000x) pada hari ke-7 kelompok uji56

DAFTAR TABEL

Tabel 5.1. Tabel jumlah sel limfosit ($\mu\text{g/mL}$) antara kelompok perlakuan berdasarkan hari pengamatan	57
Tabel 5.2. Tabel jumlah Interleukin- 1β ($\mu\text{g/mL}$) antar kelompok perlakuan berdasarkan hari pengamatan	58
Tabel 5.3. Tabel jumlah sel limfosit ($\mu\text{g/mL}$) antar dua kelompok perlakuan berdasarkan hari pengamatan (<i>p-value</i>).	59
Tabel 5.4. jumlah Interleukin 1β ($\mu\text{g/mL}$) antar dua kelompok perlakuan berdasarkan hari pengamatan (<i>p-value</i>)	60

DAFTAR DIAGRAM

Diagram 5.1 Diagram jumlah sel limfosit berdasarkan waktu pengamatan pada setiap kelompok perlakuan.....	62
Diagram 5.2. Diagram Interleukin-1 β (IL-1 β) berdasarkan waktu pengamatan pada setiap kelompok perlakuan.....	62

DAFTAR LAMPIRAN

- A. Surat Rekomendasi Persetujuan Komisi Etik
- B. Surat Pemeriksaan kadar albumin
- C. Hasil analisis uji statistik menggunakan SPSS 25,0 *for windows* 10
- D. Dokumentasi Penelitian

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pulpa gigi merupakan jaringan yang unik karena berada di dalam jaringan keras untuk memberikan dukungan mekanik yang kuat dan perlindungan dari lingkungan mulut yang kaya akan bakteri. Jaringan pulpa memiliki reaksi pertahanan terhadap iritasi mekanis, termal, kimia atau bakteri. Pulpa yang terkena iritan jika tidak dirawat maka peradangan pulpa akan semakin parah yang akhirnya dapat menyebabkan kematian pulpa (Hayman and May, 2019; Cohen, 2016; Hargreaves, 2012; Nugroho *et al*, 2020a).

Fase inflamasi akut berlangsung selama 1- 4 hari paska perlukaan. Inflamasi akut adalah respon cepat terhadap perlukaan dan substansi asing lainnya yang berlangsung untuk menghantarkan leukosit dan protein plasma ke daerah perlukaan (Vinay *et al*, 2007; Golberg *et al*, 2015; Sabir, 2016). Akumulasi sel-sel pertahanan menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas vaskular yang merupakan respon inflamasi pada pulpa gigi terhadap biomaterial atau bahan kimia pada jaringan ditandai dengan infiltrasi sel imun, terutama netrofil, makrofag, sel plasma, limfosit dan produksi sitokin proinflamasi (Preethanath *et al*, 2019; Bruno *et al*, 2010, Tanumihardja *et al*, 2020).

Limfosit merupakan sel imun adaptif yang berperan dalam sistem kekebalan tubuh dan memiliki peranan penting pada proses inflamasi karena memiliki kemampuan terhadap pengenalan antigen lebih baik dan lebih spesifik. Peran limfosit pada inflamasi kronis adalah sebagai respon humoral dan seluler (Guyton and Hall, 2012; Kumar, 2013; Izzaty *et al*, 2014). Peran

limfosit dalam melepaskan limfokin sangat berpengaruh pada proses inflamasi. Ketika terjadi inflamasi, makrofag akan mensekresikan berbagai sitokin proinflamasi seperti tumor nekrosis faktor (TNF- α dan interleukin-1 β (IL-1 β) (Abul *et al*, 2015; Syarifuddin and Upik, 2016).

Salah satu jenis sitokin proinflamasi kuat yang penting untuk respon pertahanan host terhadap infeksi dan cedera pada pulpa adalah Interleukin-1 β (IL-1 β) (Ren and Torres, 2011). Interleukin-1 β terlibat dalam proses inflamasi akut dan kronis pada pulpa gigi (Chang *et al*, 2018) dan merupakan jenis sitokin yang dihasilkan oleh sel mononukleus dan beberapa sel imun yang disekresikan oleh sel imun alami dan adaptif yang memediasi berbagai fungsi sel terhadap progresivitas proses inflamasi (Sabir, 2020; Gloria, 2011). Pada studi *in vivo* oleh Silva (2009) menyatakan bahwa terjadi ekspresi IL-1 β yang kuat pada pulpa gigi manusia yang mengalami inflamasi dibandingkan pulpa yang sehat. Hal ini disebabkan karena lipopolisakarida bakteri menstimulasi sel fibroblas untuk memproduksi IL-1 β . Sitokin IL-1 β merupakan mediator utama pada respon inflamasi yang dapat mengeksaserbasi kerusakan pada penyakit kronis dan luka. Sebagian besar IL-1 β disintesis oleh makrofag dan memiliki aktivitas serta efek pada inflamasi (Li and Li, 2020).

Kalsium hidroksida (CaOH₂) masih digunakan sebagai *gold* standar untuk perawatan konservatif pulpa gigi yang terbuka. Kalsium hidroksida secara kimia diklasifikasikan sebagai basa kuat yang memiliki pH tinggi sekitar 12,5-12,8 dengan mekanisme kerja melepaskan ion kalsium (Ca²⁺) dan ion hidroksil (OH⁻) (Nugroho *et al*, 2020a; Graham, 2006; Mohammadi and Dummer, 2011; Zayyan, 2016). Penelitian yang dilakukan oleh Tanumihardja *et al*, 2020 menyebutkan bahwa pada kondisi pH yang tinggi, lapisan superfisial yang

berkontak langsung kalsium hidroksida akan menyebabkan terbentuknya zona nekrosis likuifaksi. Zona nekrosis ini dapat menyebabkan terbentuknya *tunnel defect* pada pembentukan jembatan dentin dan akan memudahkan masuknya invasi bakteri yang memperlambat proses penyembuhan (Tanumihardja *et al*, 2020; Mohammadi and Dummer, 2011), sehingga penelitian tersebut mengkombinasikan ekstrak ikan haruan (*Channa striata*) dan kalsium hidroksida untuk melihat efektivitasnya terhadap peningkatan viabilitas sel odontoblas.

Berdasarkan kekurangan kalsium hidroksida dan penelitian sebelumnya, menjadi pertimbangan penulis untuk menemukan bahan kombinasi yang memiliki kemampuan antiinflamasi yang efektif dengan efek samping minimal dalam mengurangi peradangan pada pulpa gigi. Salah satu bahan alam yang potensial dalam perkembangan pengobatan inflamasi pada pulpa gigi adalah ikan haruan (*Channa striata*).

Ikan haruan (*Channa striata*) atau dikenal dengan ikan gabus adalah biota laut kaya albumin yang telah banyak diteliti memiliki kemampuan regenerasi sel. Beberapa penelitian melaporkan bahwa ikan haruan (*Channa striata*) berperan dalam meningkatkan viabilitas sel odontoblas yang terinflamasi (Tanumihardja *et al*, 2020), efektif menurunkan ekspresi leukosit PMN dan IL-1 α pada pulpa gigi tikus wistar yang terinflamasi setelah aplikasi ikan haruan (*Channa striata*) (Nugroho *et al*, 2020a) serta efektif menurunkan ekspresi MMP-1 dan meningkatkan densitas serabut kolagen pada pulpa gigi tikus wistar yang mengalami inflamasi (Nugroho *et al*, 2020b).

Berdasarkan uraian diatas, menarik minat penulis untuk meneliti tentang efektivitas kombinasi ekstrak ikan haruan (*Channa striata*) dan kalsium

hidroksida terhadap penurunan jumlah sel limfosit dan Interleukin-1 β pada pulpa gigi tikus galur wistar yang terinflamasi.

1.2 Rumusan masalah

Bagaimana efektivitas kombinasi ekstrak ikan haruan (*Channa striata*) dan kalsium hidroksida terhadap penurunan jumlah sel limfosit dan Interleukin-1 β pada pulpa gigi tikus galur wistar yang terinflamasi?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengevaluasi efektivitas aplikasi kombinasi ekstrak ikan haruan (*Channa striata*) dan kalsium hidroksida terhadap perbaikan inflamasi pulpa gigi tikus galur wistar yang terinflamasi.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis efektivitas aplikasi kombinasi ekstrak ikan haruan (*Channa striata*) dan kalsium hidroksida pada konsentrasi 25%, 50% dan 75% terhadap penurunan jumlah sel limfosit pada pulpa gigi tikus galur wistar yang terinflamasi.
2. Menganalisis efektivitas aplikasi kombinasi ekstrak ikan haruan (*Channa striata*) dan kalsium hidroksida pada konsentrasi 25%, 50% dan 75% terhadap penurunan jumlah interleukin-1 β pada pulpa gigi tikus galur wistar yang terinflamasi.
3. Menganalisis efektivitas aplikasi kombinasi ekstrak ikan haruan (*Channa striata*) dan kalsium hidroksida konsentrasi 25%, 50% dan 75% terhadap penurunan jumlah sel limfosit dan Interleukin-1 β pada pulpa gigi tikus galur wistar yang terinflamasi berdasarkan waktu pengamatan hari ke-1, ke-3, ke-5 dan ke-7.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Iptek

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi pengetahuan mengenai jumlah sel limfosit dan Interleukin-1 β setelah aplikasi kombinasi ekstrak ikan haruan (*Channa striata*) dan kalsium hidroksida pada pulpa gigi tikus galur wistar yang terinflamasi.

1.4.2 Manfaat Klinis

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi pengetahuan bagi dokter gigi dan dokter gigi spesialis konservasi gigi pada khususnya mengenai efektivitas aplikasi kombinasi ekstrak ikan haruan (*Channa striata*) dan kalsium hidroksida terhadap jumlah sel limfosit dan Interleukin-1 β pada pulpa gigi tikus galur wistar yang terinflamasi.
2. Sebagai penelitian lanjutan tentang pemanfaatan kombinasi ekstrak ikan haruan (*Channa striata*) dan kalsium hidroksida dalam bidang kedokteran gigi secara umum dan secara khusus dalam bidang konservasi gigi.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Pulpa Gigi

2.1.1 Definisi Pulpa Gigi

Pulpa gigi merupakan jaringan ikat yang unik dengan elemen vaskular, limfatik dan saraf yang berasal dari sel neural. Jaringan ini berada di dalam rongga tengah gigi yang dilindungi oleh dinding yang kaku yaitu email dan dentin (Torabinejad, 2020; Hargreaves, 2012). Pulpa gigi terdiri atas beberapa jenis sel antara lain sel odontoblas, sel fibroblas dan sel mesenkimal yang tidak berdiferensiasi, kolagen tipe 1 dan 2, proteoglikan, glikoprotein, dan air. Komponen lain yang terdapat pada pulpa gigi adalah pembuluh darah, pembuluh saraf, substansi dasar serta jaringan limfatik (Hargreaves, 2012; Mount and Hume, 2016; Sabir 2020).

Struktur histologis pulpa ini penting untuk pembentukan dentin dan pertahanan terhadap patogen yang menyerang. Odontoblas membentuk suatu lapisan pada bagian perifer pulpa dan mempunyai prosesus yang meluas sampai ke dentin, dan terlibat dalam produksi dentin yang termineralisasi. Odontoblas merupakan sel yang berasal dari mesenkim dan berperan pada proses dentinogenesis. Selain itu, odontoblas juga memainkan peranan penting dalam pertahanan karena dapat mengekspresikan *Toll-like receptor* (TLR), sitokin, defensin, dan mediator imunologi lainnya (Torabinejad, 2020; Hargreaves, 2012; Garg and Garg, 2014).

Fibroblas adalah sel yang paling banyak terdapat di dalam pulpa. Sel punca mesenkim yang belum terdiferensiasi terdapat di seluruh jaringan pulpa khususnya pada zona kaya sel (*cell-rich zone*) pulpa bagian mahkota. Sel

fibroblas berasal dari sel mesenkimal yang tidak berdiferensiasi pada pulpa atau dari hasil pembelahan sel fibroblas. Sel mesenkimal yang tidak berdiferensiasi tersebar di seluruh zona kaya sel dan inti pulpa, yang sering menempati daerah perivaskular walaupun dalam jumlah lebih sedikit dibandingkan sel fibroblas. Setelah menerima rangsangan, sel-sel dapat mengalami diferensiasi menjadi fibroblas, odontoblas, makrofag dan osteoklas (Hargreaves, 2012; Siquera, 2011; Garg and Garg, 2014).

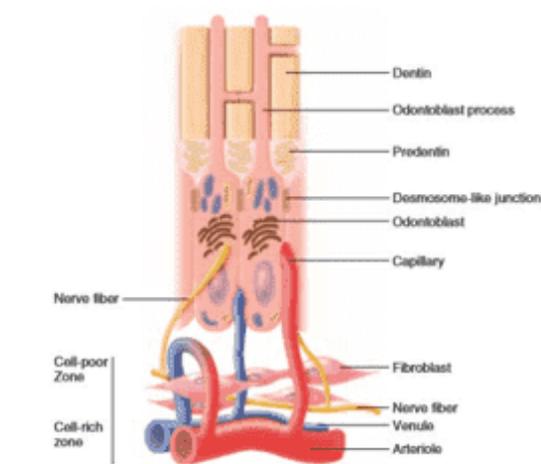


FIG. 12-2 Diagrammatic representation of the odontoblast layer and subodontoblastic region of the pulp.

Gambar 1. Lapisan odontoblas dan subodontoblas pada pulpa.
(Cohen, Hargreaves, Berman, Rotstein. 2011. Pathways of the pulp. 10th ed.)

2.1.2 Dentin-pulpa kompleks

Jaringan dentin dan pulpa adalah jaringan ikat khusus yang berasal dari mesodermal yang membentuk dentin-pulpa kompleks. Jaringan dikenal sebagai kompleks pulpa dentin karena menggambarkan seberapa dekat hubungan anatomis, perkembangan dan fungsionalnya. Berasal dari jaringan ikat mesoderm dan berhubungan erat dengan lapisan sel perifer pulpa dan perluasan tubulus dentin (Hargreaves, 2012; Smith, 2003; Ingle, 2019; Sumidarti *et al*, 2020).

Dentin-pulpa kompleks mampu beradaptasi dengan berbagai respon pertahanan yang menstimuli rangsangan untuk mempertahankan vitalitas gigi dan punya peran utama mensekresi dentin. Ketika perkembangan gigi selesai, pulpa menopang dentin melalui mekanisme hemostasis dan perlindungan diri. Pulpa gigi juga mampu memulai kembali dentinogenesis untuk melindungi diri dari cedera dan gangguan eksternal. Proses penyembuhan pulpa sangat kompleks dan tergantung pada luasnya cedera (Simon *et al*, 2012; Smith, 2003; Haymann, 2019; Nugroho *et al*, 2020b).

2.1.3 Fungsi Pulpa

Jaringan pulpa memiliki fungsi formatif, suportif serta merupakan bagian integral dari dentin yang mengelilinginya (Garg and Garg, 2014; Torabinejad, 2002; Nugroho *et al*, 2020b).

2.1.3.1 Fungsi Induksi

Pulpa berpartisipasi dalam inisiasi dan perkembangan dentin. Ketika dentin terbentuk, akan mengarah pada pembentukan email. Hal ini saling bergantung, dimana epitel email menginduksi diferensiasi odontoblas, dan odontoblas serta dentin menginduksi pembentukan email. Interaksi epitel-mesenkim seperti ini adalah proses inti pembentukan gigi (Garg and Garg, 2014; Torabinejad, 2002; Nugroho *et al*, 2020b).

2.1.3.2 Fungsi Pembentukan (Formatif)

Odontoblas membentuk dentin. Sel-sel yang sangat spesial ini berpartisipasi dalam pembentukan dentin melalui tiga cara: (1) mensintesis dan mensekresi matriks anorganik, (2) mengangkut komponen anorganik ke matriks yang baru terbentuk, dan (3) menciptakan lingkungan yang memungkinkan mineralisasi matriks. Selama perkembangan gigi awal, dentinogenesis primer

umumnya merupakan proses yang cepat. Setelah pematangan gigi, pembentukan dentin berlanjut dengan kecepatan yang jauh lebih lambat dan dalam pola yang kurang simetris (dentinogenesis sekunder). Odontoblas juga dapat membentuk dentin sebagai respon terhadap cedera, yang dapat terjadi sebagai respon terhadap karies, trauma, atau prosedur restoratif. Umumnya, dentin ini kurang terorganisir dibandingkan dentin primer dan sekunder dan sebagian besar terlokalisasi di daerah cedera. Dentin ini disebut sebagai dentin tersier. Dentin tersier memiliki dua bentuk. Dentin tersier reaksioner berbentuk tubulus, dengan tubulus terhubung ke dentin asli dan dibentuk oleh odontoblas asli. Dentin reparatif dibentuk oleh odontoblas baru yang berdiferensiasi dari sel punca setelah odontoblas asli mati, sebagian besar berbentuk atubular (Garg and Garg, 2014; Torabinejad, 2002; Nugroho *et al*, 2020b).

2.1.3.3 Fungsi Nutritif

Pulpa memasok nutrisi yang penting untuk pembentukan dentin dan untuk menjaga integritas pulpa itu sendiri (Garg and Garg, 2014; Torabinejad, 2002; Nugroho *et al*, 2020b).

2.1.3.4 Fungsi Pertahanan (Defensif)

Pada gigi matur, odontoblas membentuk dentin sebagai respon terhadap cedera, terutama ketika ketebalan dentin asli telah berkurang karena karies, atrisi, trauma, atau prosedur restoratif. Dentin juga dapat terbentuk pada tempat dimana kontinuitasnya telah hilang, seperti pada daerah paparan pulpa. Pembentukan dentin terjadi pada situasi ini melalui induksi, diferensiasi, dan migrasi odontoblas baru ke tempat paparan. Pulpa juga memiliki kemampuan untuk memproses dan mengidentifikasi zat asing, seperti toksin yang dihasilkan oleh bakteri karies gigi, dan untuk memperoleh respon imun terhadap

keberadaannya (Garg and Garg, 2014; Torabinejad, 2002; Nugroho *et al*, 2020b).

2.1.3.5 Fungsi Sensatif

Saraf di pulpa dapat merespon rangsangan yang diberikan ke jaringan itu sendiri secara langsung, atau mencapainya melalui email dan dentin. Rangsangan fisiologis hanya dapat menimbulkan sensasi nyeri. Stimulasi saraf sensorik bermielin di pulpa menghasilkan nyeri yang cepat dan tajam. Aktivasi serabut nyeri yang tidak bermielin menghasilkan nyeri yang lebih lambat dan tumpul. Sensasi pulpa melalui dentin dan email biasanya cepat dan tajam dan ditransmisikan oleh serat A δ (serat bermielin) (Garg and Garg, 2014; Torabinejad, 2002; Nugroho *et al*, 2020b).

2.2. Pulpitis

Pulpitis dapat didefinisikan sebagai bentuk inflamasi pulpa yang disebabkan oleh adanya iritasi dari bakteri, kimia atau fisik (mekanik dan termal) dan trauma pada prosedur perawatan gigi. Kondisi ini adalah istilah klinis dan histologis yang menandakan inflamasi pulpa gigi, dan secara klinis dideskripsikan sebagai kondisi reversibel atau ireversibel yang secara histologis dibedakan akut, kronis, atau hiperplastik (Garg and Garg, 2014; Cohen, 2011; Grossman, 2020; Kim,1990) yang menjelaskan bahwa proses inflamasi ini dapat disertai rasa nyeri yang berhubungan dengan mediator inflamasi dan dapat mengaktivasi saraf nosiseptor di sekitar gigi (Garg and Garg, 2014; Ricucci *et al*, 2014; Brizuela *et al*, 2020).

Inflamasi adalah suatu reaksi sistem imun alami yang mengirimkan mediator-mediator pertahanan sel host dan protein dalam darah menuju lokasi infeksi dan kerusakan jaringan. Proses inflamasi terdiri dari pengerahan sel dan

kebocoran protein plasma melalui pembuluh darah serta aktivasi sel dan protein tersebut pada jaringan ekstravaskular. Pelepasan awal histamin, TNF, prostaglandin, dan mediator lainnya oleh sel mast dan makrofag menyebabkan peningkatan aliran darah lokal dan eksudasi protein plasma. Perubahan tersebut menyebabkan calor, rubor, tumor dan dolor yang merupakan gambaran khas inflamasi. Hal ini sering disertai dengan akumulasi lokal fagosit jaringan, makrofag, sebagai respon terhadap sitokin. Fagosit yang teraktivasi menelan bakteri dan material nekrotik dan menghancurkan substansi yang dapat membahayakannya (Abbas, 2020).

Ketika terjadi iritasi, bakteri akan memproduksi toksin yang akan berpenetrasi ke dalam pulpa melalui tubulus dentinalis sehingga sel-sel inflamasi kronis seperti makrofag, limfosit dan sel plasma akan berinfiltrasi secara lokal pada jaringan pulpa. Jika pulpa terbuka, jaringan pulpa bisa tetap terinflamasi untuk waktu yang lama sampai akhirnya menjadi nekrosis. Hal ini tergantung pada beberapa faktor, yaitu virulensi bakteri, kemampuan mengeluarkan cairan inflamasi guna mencegah tekanan intrapulpa, ketahanan sistem imun, dan jumlah sirkulasi serta drainase limfe (Garg and Garg, 2014; Cohen, 2011; Grossman 2020).

Inflamasi pada jaringan pulpa berbeda dengan inflamasi di jaringan lainnya. Hal ini disebabkan karena pulpa berada diantara dinding dentin yang kaku sehingga tidak bisa terjadi ekspansi. Saat terjadi inflamasi karena injuri maka akan terjadi perubahan vaskular termasuk vasodilatasi pembuluh darah dan meningkatnya permeabilitas pembuluh darah yang menyebabkan peningkatan aliran darah yang membawa polimorfonuklear (PMN) dan juga cairan interstitial yang lama kelamaan akan menyebabkan terakumulasinya

eksudat dalam jaringan. Karena jaringan pulpa yang tidak bisa berekspansi dan tidak adanya sirkulasi, menyebabkan terjadinya tekanan intrapulpa yang dapat menekan ujung-ujung saraf dan bila keadaan tersebut terjadi terus menerus dapat menyebabkan nekrosis pulpa (Garg and Garg, 2014; Cohen, 2011; Grossman, 2020; Ricucci *et al*, 2014).

Inflamasi merupakan respons protektif setempat yang ditimbulkan oleh cedera dan kerusakan jaringan, yang berfungsi menghancurkan, mengurangi, dan mengurung atau sekuestrasi, baik agen pencedera maupun jaringan yang cedera. Adanya inflamasi pada proses penyembuhan luka harus dibatasi karena jika terjadi secara terus-menerus menyebabkan luka tidak dapat mengalami proses penyembuhan luka yang normal serta menjadi inflamasi yang patologis. Inflamasi berlangsung sejak terjadinya luka sampai kira-kira hari ke-5 (Izzaty *et al*, 2014).

2.3 Pulp Capping

Cedera pada pulpa bisa menimbulkan ketidaknyamanan dan penyakit, sehingga kesehatan pulpa merupakan hal yang paling penting bagi keberhasilan prosedur restorasi dan prostetik. Salah satu perawatan pada karies yang dalam adalah *pulp capping*. Tindakan *pulp capping* merupakan prosedur untuk mencegah terbukanya pulpa selama pembuangan dentin nekrotik.

Pulp capping bertujuan untuk memelihara vitalitas pulpa. Ada 2 jenis, *pulp capping* yaitu *pulp capping* direk dan *pulp capping* indirek. *Pulp capping* direk adalah sebuah perawatan untuk gigi dengan keadaan pulpa terbuka karena karies, faktor iatrogenik, atau karena trauma terhadap sebuah material, sedangkan kaping pulpa indirek merupakan perawatan yang bertujuan untuk mencegah terbukanya pulpa. *Pulp capping* indirek dapat dilakukan untuk lesi

karies yang dalam tetapi belum mengenai pulpa. *Pulp capping* indirek dipertimbangkan jika tidak ada riwayat pulpagia atau tidak ada tanda-tanda pulpitis ireversibel (Walton and Torabinejad, 2008).

Keberhasilan perawatan *pulp capping* indirek secara klinis didapat dari hasil pemeriksaan subjektif dan objektif baik ekstra oral maupun intra oral, Kriteria klinis yang digunakan untuk menentukan keberhasilan perawatan *pulp capping* indirek adalah tidak adanya nyeri spontan dan atau sensitivitas pada gigi, tidak ada fistula, edema, dan atau pergerakan gigi yang abnormal (Gurcan and Seymen, 2019).

Perawatan terbaik untuk pulpitis reversibel adalah pencegahan (*conservative pulp therapy*). Tujuan terapi ini untuk menciptakan lingkungan yang kondusif bagi kesehatan pulpa. Kondisi ini melibatkan pengangkatan jaringan yang terinfeksi, dan menutup tepi *cavosurface* dari kavitas untuk memungkinkan regenerasi atau perbaikan kompleks dentin-pulpa. Setelah iritasi jaringan dihilangkan, bahan ditempatkan di atas dentin, atau kontak langsung dengan pulpa untuk merangsang pembentukan *dentinal bridge* termineralisasi oleh odontoblas atau *odontoblast like cell*. Faktor yang dapat mempengaruhi prognosis terapi pulpa vital yaitu adanya darah ekstra pulpa (Yong and Cathro, 2021).

Keberhasilan *conservative pulp therapy* bergantung pada kemampuan untuk menahan inflamasi di dalam pulpa. Tidak ada pemeriksaan yang dapat diandalkan saat ini untuk menentukan apakah pulpa terinflamasi secara reversibel atau ireversibel. Penelitian terbaru tentang biomarker inflamasi dapat memfasilitasi pengembangan pemeriksaan yang lebih akurat yang memungkinkan dokter untuk memprediksi prognosis pengobatan dengan lebih

baik. Eksposur pada pulpa gigi dengan kavitas kelas 1 memiliki prognosis yang lebih baik daripada yang melibatkan dinding proksimal (Yong and Cathro, 2021; Grossman, 2020; Al-Hiyasat *et al*, 2006).

2.4 Kalsium Hidroksida

Kalsium hidroksida $\text{Ca}(\text{OH}_2)$ pertama kali diperkenalkan oleh Hermann pada tahun 1920-an, telah lama dianggap sebagai standar universal untuk bahan terapi pulpa vital. Meskipun menunjukkan banyak sifat menguntungkan, hasil studi jangka panjang pada terapi pulpa vital tidak konsisten. Karakteristik bahan ini pH awal basa kuat, yang berperan untuk merangsang fibroblas dan sistem enzim. Kondisi ini menetralkan pH asam yang rendah, menunjukkan sifat antibakteri, dan meningkatkan mekanisme pertahanan dan perbaikan jaringan pulpa. Kekurangan $\text{Ca}(\text{OH}_2)$ termasuk adaptasi marginal yang lemah terhadap dentin, degradasi dan solubiliti yang tinggi seiring waktu, serta resorpsi gigi (Grossman, 2020; Bjorndal *et al*, 2019).

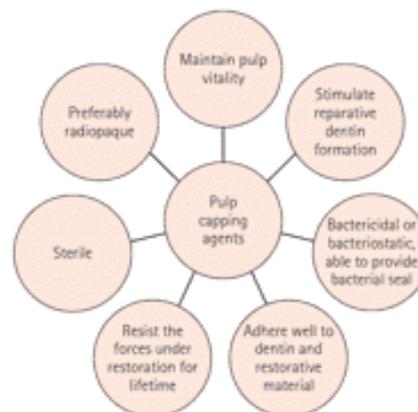


Figure 11.2 Ideal properties of a pulp capping agent.

Gambar 2. Sifat ideal suatu bahan *pulp capping* (Grossman, Gopikrishna. 2020. Grossman's Endodontic Practice. 14th ed.)

Kalsium hidroksida memungkinkan pembentukan dentin reparatif melalui diferensiasi selular, sekresi matriks ekstraselular, dan mineralisasi. Berbagai kerugian seperti disintegrasi bertahap dan pembentukan *tunnel defect* pada dentin yang baru terbentuk dengan kalsium hidroksida jika digunakan untuk waktu yang lama. Berbagai bahan baru untuk bahan *pulp capping* termasuk *mineral trioxide aggregat* (MTA), semen kalsium fosfat dan bahan biokeramik (Grossman, 2020; Cohen, 2011; Tanumihardja *et al*, 2020).

Kalsium hidroksida saat ini direkomendasikan sebagai salah satu bahan untuk terapi pulpa vital pada gigi permanen, tetapi tidak diindikasikan sebagai bahan untuk pulpotomi gigi sulung. Kalsium hidroksida diaplikasikan pada pulpa yang cedera dan dipadatkan dengan kapas steril. Ruang pulpa harus diisi kalsium hidroksida dengan kedalaman 1-2 mm, kemudian ditempatkan *base resin-modified glass ionomer cement* (RMGIC) atau komposit *flowable*. Kalsium hidroksida biasa digunakan dalam sediaan pasta yang dibuat dengan mencampur bubuk kalsium hidroksida dengan salin, air suling, larutan anastesi lokal atau gliserin. Bentuk pasta komersial yang cepat mengeras, contohnya seperti *Dycal* (Grossman, 2020).

2.5. Ikan Haruan (*Channa striata*)

Ikan haruan atau ikan gabus (*Channa striata*) merupakan ikan karnivora air tawar yang banyak ditemukan di Asia Tenggara, termasuk Indonesia. Ikan ini mampu mengambil oksigen langsung dari udara dan bertahan lama pada kondisi konsentrasi oksigen terlarut yang rendah di air Indonesia (Mabrur, 2018; Asfar, 2019). Ikan ini banyak dikonsumsi karena kandungan proteinnya yang tinggi, khususnya albumin (Chasanah *et al*, 2015; Achmad *et al*, 2020). Selain itu, protein yang terdapat pada ikan haruan juga mengandung 8 asam

amino esensial, meliputi histidin, arginin, metionin, valin, phenylalanin, isoleusin, leusin dan lisin (Firlianty *et al*, 2013; Mabror *et al*, 2018). Ikan haruan memiliki banyak kelebihan, antara lain mudah diperoleh karena dapat hidup di waduk, rawa, dan sungai bahkan dapat hidup di air dengan kadar oksigen yang rendah (Izzaty *et al*, 2014; Asfar *et al*, 2019; Nugroho *et al*, 2020b).

2.5.1 Morfologi dan Klasifikasi Ikan Haruan

Ikan haruan yang tergolong karnivora dan predator ini belum banyak dibiakkan. Bentuknya hampir bulat, panjang, dan cekung ke belakang. Bagian punggungnya cembung, sedangkan perutnya cukup datar dengan kepala mirip ular. Bagian punggung ikan berwarna hijau gelap dan berwarna putih di bagian perut, memiliki sirip yang lebar dan panjang, sirip ekor semisirkular, dan sirip pektoral lebar membulat. Ikan haruan juga memiliki sirip dorsal dan tulang yang keras di dalamnya. Panjang ikan ini bisa mencapai 90-110 cm (Mustafa *et al*, 2012; Fadhila *et al*, 2018; Nugroho *et al*, 2020b).



Gambar 3. Ikan haruan (*Channa striata*). Sumber: Asfar *et al*, 2014.
Potensi ikan gabus (*Channa striata*) sebagai sumber makanan kesehatan.

Secara taksonomi, ikan haruan memiliki jalur klasifikasi yaitu: (Mustafa *et al*, 2012, Asfar *et al*, 2014).

Kingdom: *Animalia*

Phylum: *Chordate*

Class: *Actinopterygii*

Order: *Perciformes*

Family: *Channidae*

Genus: *Channa*

Species: *Channa striata*

2.5.2 Kandungan ikan haruan

Ikan haruan (*Channa striata*) merupakan jenis ikan yang berpotensi dalam penyembuhan luka. Ekstrak ikan haruan memiliki kandungan senyawa penting pada proses sintesis jaringan berupa albumin, mineral seng (Zn), tembaga (Cu), dan juga besi (Fe) serta asam lemak tak jenuh. Albumin, Zn, Cu, Fe, dan asam lemak memiliki peranan penting untuk mempercepat proses penyembuhan luka berfungsi sebagai antiinflamasi dan mempercepat dalam proses proliferasi (Mustafa *et al*, 2012; Nugroho *et al*, 2020a; Fadhila *et al*, 2018).

Fish	Protein (g%)
Patin	17.0
Snakehead	16.2
Gold fish	16.0
Sepat (<i>trichogaster trichopterus</i>)	15.2
Baung	15.1
Belida	14.7
Eel	14.6
Rabbit fish	14.5
Tongkol	13.7
Teri	10.3

Gambar 4. Komposisi gizi ekstrak ikan haruan (*Channa striata*) dalam 100 mililiter. (Mustafa, Widodo, Kristianto. 2012. Albumin and Zinc Content of Snakehead Fish (*Channa striata*) Extract and Its Role in Health. International Journal of Science and Technology (IJSTE), Vol.1 No. 2,1-8.

Pada fase inflamasi banyak produk radang disekitar jaringan, seperti neutrofil yang meningkat sehingga menimbulkan pembengkakan atau edema. Kandungan asam lemak tak jenuh ekstrak ikan haruan pada fase inflamasi dapat meregulasi sintesis prostaglandin dan dapat menginduksi penyembuhan. Prostaglandin merupakan salah satu produk jaringan yang timbul saat inflamasi

yang mengaktifkan sistem makrofag dan memfagositosis benda-benda asing di daerah luka. Kandungan albumin pada ekstrak ikan haruan dapat meningkatkan albumin dalam tubuh. Albumin yang rendah dapat menyebabkan rendahnya tekanan osmotik darah, yang menyebabkan edema. Kandungan mineral seng (Zn) dapat menstimulasi re-epitelisasi dan berperan mempercepat penyembuhan dengan mengurangi peradangan. Kandungan tembaga (Cu) dan besi (Fe) merupakan senyawa yang membantu sintesis kolagen (Fadhila *et al*, 2018; Chasanah *et al*, 2015).

Albumin memiliki fungsi yaitu menjaga tekanan osmotik antara cairan di dalam dan di luar sel pada fase inflamasi. Bermanfaat sebagai bahan dasar dalam pembentukan jaringan pada tubuh yang baru melalui proses katabolik dengan memecah albumin menjadi asam amino yang digunakan sebagai pembentukan jaringan baru. (Izzaty *et al*, 2014; Asfar, 2019; Nugroho *et al*, 2020a). Protein darah berupa albumin mampu mengikat Zn dan memiliki fungsi sebagai alat angkut utama Zn dalam plasma darah. Zinc merupakan mineral mikro yang memiliki peran penting dalam proses biologis tubuh, dan berperan dalam poses epitelialisasi, proliferasi sel, dan kekuatan kolagen (Fadhila *et al*, 2018; Chasanah *et al*, 2015; Sumidarti *et al*, 2020).

Tembaga (Cu) bertanggung jawab untuk menjaga integritas membran mielin, pembentukan tulang, dan pembentukan jaringan ikat, memiliki peranan penting dalam penyatuan kolagen dan elastin. Defisiensi Cu dapat menyebabkan gangguan pada fungsi dan aktivitas fagosit pada inflamasi, serta dapat menurunkan kekebalan tubuh, sedangkan pengiriman oksigen dan sintesis kolagen merupakan peranan dari Fe. Besi (Fe) memiliki fungsi spesifik dalam metabolisme sintesis kolagen oleh prokolagen-prolin dioksigenase, dan besi

adalah *co-factor* untuk protein dan enzim yang terlibat dalam metabolisme energi, apoptosis dan sintesis DNA. Asam lemak tak jenuh berfungsi sebagai antiinflamasi meregulasi sintesis prostaglandin dan aktivasi neutrofil pada proses inflamasi serta menginduksi penyembuhan luka (Fadhila *et al*, 2018).

2.6. Sel Limfosit

Limfosit adalah leukosit mononuklear lain (monomorfonuklear) dalam darah, yang memiliki inti bulat atau oval, dikelilingi oleh pinggiran sitoplasma sempit berwarna biru dan mengandung sedikit granula. Limfosit berukuran sekitar 7-10 μ m, seukuran granulosit dan tampaknya berasal dari sel induk pluri potensial di dalam sumsum tulang dan bermigrasi ke jaringan limfoid lain termasuk kelenjar getah bening, limfa, timus serta permukaan mukosa traktus gastrointestinal dan traktus respiratorius (Orakpoghenor *et al*, 2019; Hargreaves, 2012; Siquera, 2011). Limfosit telah diprogram secara spesifik untuk membentuk pertahanan imun terhadap sarannya. Limfosit hidup sekitar 100 hingga 300 hari. Jumlah limfosit sekitar 25-33% dari jumlah leukosit darah (Hargreaves, 2012; Zayyan, 2016).



Gambar 5. Limfosit T pada pulpa koronal gigi molar ketiga manusia. Divisualisasikan dengan pewarnaan imunoperoksidase menggunakan antibody CD3 monoklonal (reaksi terhadap semua limfosit T). Sel bulat kecil tersebar di jaringan ikat pulpa. Hargreaves, Goodies, Harold, Tay. 2012. Dental pulp 2nd ed.

Limfosit memiliki berbagai peran fungsional, dan semuanya berhubungan dengan reaksi imun dalam pertahanan terhadap serangan mikroorganisme, makro molekul asing, dan sel-sel kanker. Jumlah limfosit meningkat pada inflamasi kronis karena limfosit bermigrasi ke daerah luka pada hari ke-1, kemudian jumlahnya akan memuncak di hari ke-3 sampai ke-6. Peran limfosit pada inflamasi kronis adalah sebagai respon humoral dan seluler (Kumar *et al*, 2013). Limfosit yang berperan dalam respon imun humoral adalah limfosit B dan yang berperan dalam respon imun seluler adalah limfosit T. Peran limfosit adalah melepaskan limfokin yang sangat berpengaruh pada proses inflamasi. Limfokin mempengaruhi agregasi dan kemotaksis makrofag dalam proses penyembuhan luka (Miksusanti, 2010).

Proses biologis penyembuhan luka pada umumnya dibagi menjadi beberapa fase yaitu fase inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Inflamasi merupakan fase pertama dari proses penyembuhan luka. Fase ini berlangsung pada 24 jam pertama sampai hari ke-3, dengan adanya pergerakan neutrofil ke pembuluh darah ke luka meningkat pada 24-48 jam dan terjadi penurunan setelah hari ke-3. Fase ditandai dengan peningkatan aliran darah dan permeabilitas kapiler darah diikuti dengan vasodilatasi pembuluh darah (Fadhila *et al*, 2018).

Pada fase inflamasi dimulai dengan respon vaskular kemudian muncul sel radang akut PMN terutama neutrofil yang menuju ke daerah luka. Makrofag akan menggantikan peran neutrofil pada hari ke-2 setelah terjadinya jejas yang akan memfagositosis debris dan jaringan yang rusak. Setelah makrofag kemudian akan muncul sel limfosit. Sel limfosit bermigrasi ke daerah peradangan setelah hari pertama dan dapat mencapai jumlah maksimum pada

hari ke-3 sampai hari ke-6, kemudian selanjutnya akan menurun jumlahnya secara gradual (Zayyan, 2016).

2.7 Interleukin 1 β (IL-1 β)

Interleukin 1 (IL-1) merupakan polipeptida dengan berat molekul 14 sampai 17 kD, yang diproduksi oleh berbagai sel terutama sel makrofag yang teraktivasi oleh substansi-substansi bakteri, kompleks imun atau sitokin lainnya. Interleukin juga dapat merangsang proliferasi keratinosit, fibroblas dan sel endotel jaringan, serta mampu meningkatkan sintesis fibroblas prokolagen tipe I, kolagenase, hialuronat, fibronektin, dan prostaglandin (Haniastuti *et al*, 2007; Tawfiq, 2016). Terdapat 2 bentuk dari IL-1 yaitu IL-1 α dan IL-1 β yang mengenali reseptor permukaan sel yang sama. Interleukin 1 bereaksi pada berbagai sel target yang terlibat dalam respon imunitas maupun respon inflamasi dan merupakan elemen penting yang mempunyai kemampuan untuk meningkatkan atau menekan respon biologis terhadap infeksi atau inflamasi (Haniastuti *et al*, 2007).

Interleukin-1 β (IL-1 β) merupakan sitokin proinflamasi predominan yang dihasilkan dan disekresikan oleh berbagai sel yang aktif di dalam jaringan pulpa gigi atau kultur sel. Sitokin ini juga berperan penting dalam perkembangan imunoinflamasi sebagai kunci dalam peradangan dan kekebalan tubuh, hal ini terkait erat dengan respon imun bawaan, dan induksi sintesis serta sekresi mediator lain yang berkontribusi terhadap perubahan vaskular yang berhubungan dengan peradangan dan meningkatkan aliran darah ke tempat infeksi atau cedera jaringan perubahan inflamasi dan kerusakan jaringan. Interleukin-1 β merangsang sintesis PGE₂, faktor pengaktif trombosit, dan nitro oksida, sehingga mengakibatkan perubahan vaskular yang terkait dengan

inflamasi baik pada inflamasi lokal yang ringan hingga yang berat dan meningkatkan aliran darah ke tempat infeksi atau cedera jaringan (Sabir, 2020; Tawfiq, 2016).

Interleukin-1 β dapat memfasilitasi aktivitas sinapsis dan transmisi nyeri, dan berkontribusi pada perkembangan nyeri kronis. Inhibisi IL-1 β dapat dijadikan sebagai metode yang efektif untuk manajemen nyeri dan inflamasi pada berbagai kondisi (Li, 2020). Fungsi utama IL-1 β adalah sebagai mediator pada saat terjadi inflamasi terhadap infeksi dan stimulus lainnya. Sumber utama IL-1 β adalah sel-sel fagosit mononuklear yang teraktifasi. Sintesis IL-1 β oleh makrofag diinduksi oleh produk bakteri seperti LPS dan sitokin lainnya seperti TNF. Selain makrofag, IL-1 β juga diproduksi oleh sel-sel lain, misalnya netrofil, sel epitel (seperti keratinosit), dan sel endotel (Tawfiq, 2016; Abbas, 2007).

Efek biologis dari IL-1 β tergantung dari kuantitas IL-1 β yang dihasilkan, bila disekresikan pada konsentrasi rendah, maka IL-1 β akan berfungsi sebagai mediator inflamasi lokal, dan bila disekresikan dengan kuantitas besar maka akan masuk ke aliran darah mengakibatkan demam. Interleukin-1 β adalah salah satu sitokin proinflamasi yang berperan terhadap progresivitas proses inflamasi. Lebih lanjut, studi *in vivo* oleh Silva *et al* (2009) juga menyatakan bahwa terjadi ekspresi yang kuat IL-1 β pada pulpa gigi manusia yang mengalami inflamasi dibanding pulpa sehat. Beberapa peneliti menemukan bahwa lipopolisakarida bakteri menstimulasi sel fibroblas untuk memproduksi IL-1 β sehingga dapat dijadikan sebagai salah satu indikator untuk menilai progresivitas inflamasi pulpa (Sabir, 2020).