

**EKSPRESI DMP-1 DAN OSTEOCAL SIN  
SETELAH APLIKASI EKSTRAK IKAN HARUAN (*Channa Striata*) PADA PULPA  
GIGI TIKUS**

**EXPRESSION OF DMP-1 AND OSTEOCAL SIN AFTER APPLICATION OF  
HARUAN FISH EXTRACT (*CHANNA STRIATA*) ON WISTAR RAT'S DENTAL  
PULP**

**BULKIS THAHIR**

**J025171007**



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



Optimization Software:  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)

PENGESAHAN TESIS

**EKSPRESI DMP-1 DAN OSTEOCALCIN SETELAH APLIKASI EKSTRAK IKAN HARUAN (*Channa striata*) PADA PULPA GIGI TIKUS WISTAR**

**Disusun dan diajukan oleh :**

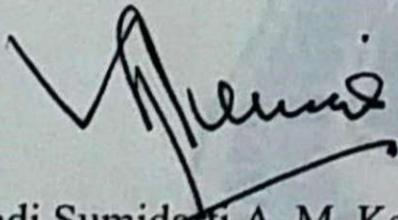
Bulkis Thahir

J025 17 1007

**Telah disetujui,**

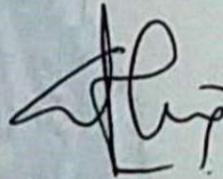
Makassar, 20 Januari 2020

**Pembimbing I**



Dr. drg. Andi Sumidarti A. M. Kes  
NIP. 19571126 1986032 001

**Pembimbing II**



drg. Christine A. Rovani, Sp.KG(K)  
NIP. 198009012008122002

**Mengetahui,**

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

**Dekan  
Fakultas Kedokteran Gigi  
Universitas Hasanuddin**



Optimization Software: [www.balesio.com](http://www.balesio.com)

drg. Muhammad Ruslin, M.Kes., Ph.D., Sp.BM(K)  
NIP. 197307022001121001

TELAH DIUJI OLEH PANITIA PENGUJI TESIS  
PADA TANGGAL 8 JANUARI 2020

PANITIA PENGUJI TESIS

Ketua : Dr.drg. Andi Sumidarti, M.Kes  
Anggota : drg. Christine A.Rovani, Sp.KG(K)  
drg. Nurhayaty Natsir, Ph.D, Sp.KG(K)  
Dr.drg. Juni Jekti Nugroho, Sp.KG(K)  
Dr.drg. Aries Chandra Trilaksana, Sp.KG(K)

Mengetahui

Ketua Program Studi

Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Konservasi Gigi



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

Nip. 19640518 199103 2 001



## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Bulkis Thahir

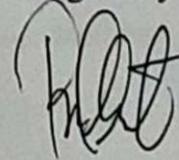
Nomor Mahasiswa : J025 17 1 007

Program Studi : Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Program Studi Konservasi Gigi

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

Makassar, 20 Januari 2020

Yang Menyatakan



**Bulkis Thahir**



## KATA PENGANTAR

*Bismillahirrahmanirrahim*

*Assalamu alaikum.Wr.Wb*

Alhamdulillah, puji syukur kepada Allah SWT yang telah memberi rahmat dan ijin-Nya sehingga penyusunan tesis ini dapat diselesaikan. Tesis ini disusun berdasarkan hasil penelitian untuk memenuhi syarat menyelesaikan pendidikan dokter spesialis konservasi gigi pada Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin. Penelitian dan penulisan tesis ini masih jauh dari sempurna. Saya menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan serta dorongan dari berbagai pihak mulai masa perkuliahan, penelitian sampai penulisan tesis, sangat sulit bagi saya menyelesaikan tesis ini. Oleh karena itu, saya mengucapkan terima kasih dan menyampaikan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin drg. Muhammad Ruslin, M.Kes, Sp.BM, Ph.D yang telah memberi kesempatan pada saya mengikuti pendidikan Spesialis Koservasi Gigi dan memanfaatkan sarana/prasarana yang ada di Fakultas Kedokteran Gigi UNHAS.
2. Penghargaan setinggi-tingginya kepada drg. Nurhayaty Natsir, PhD, Sp.KG (K) Sebagai Ketua Program Studi Koservasi Gigi yang luar biasa membimbing, mendampingi, memberi semangat dan dorongan kepada saya tanpa mengenal waktu demi kebaikan tesis
3. Dr.drg.Andi Sumidarti, M.Kes, sebagai pembimbing 1 yang telah meluangkan waktu, pikiran dan tenaga dalam memberikan arahan, masukan serta dukungan kepada penulis untuk menyelesaikan penelitian ini.
4. Drg.christine a.rovani Sp.KG (K) sebagai pembimbing 2 yang meluangkan waktu, pikiran dan tenaga dalam memberikan arahan serta dukungan untuk penyelesaian penulisan penelitian ini.
5. Dr.drg.juni jekti nugroho Sp.KG (K) sebagai dosen dan penguji yang telah bersedia memberikan bimbingan dan saran serta koreksi terhadap hasil penelitian ini.

es Chandra trilaksana Sp.KG (K) sebagai dosen dan penguji yang telah bersedia  
n bimbingan dan saran serta koreksi terhadap hasil penelitian ini.



7. Dr.M.Husni cangara , Ph.D, Sp.PA, DFM sebagai dosen yang telah bersedia memberikan bimbingan untuk penelitian tesis ini.
8. Nurtati S.Si sebagai laboran yang selalu memberikan bimbingan dan masukan selama proses penelitian berlangsung.
9. Teman seperjuangan penelitian ku nenny atriana farma, mufliha siri, dina puspitasari untuk suka dan duka yang kita lalui bersama selama proses penelitian
10. Sahabat angkatan 2017 (M.Taufik Amrullah, M.Yusran, Yenata Saputra, Arfina Sari Hamid, Nurwira dan Ardo Sabir).
11. Teman-teman angkatan 2018 dan 2019
12. Terkhusus untuk :
  - a) Suami tercinta, S.Muhammad bin Amir, terimakasih atas segala do'a dan dukungan serta kesabaran selama penulis menuntut ilmu
  - b) Alm ayah dan ibu tercinta, Alm (S.thahir) dan Almh (syarifah maria)
  - c) Anakku tercinta nur fais yang menyemangati dan selalu mendukung penulis, semoga bisa melebihi cita-cita orang tua mu,

Akhirnya, dengan penuh kesadaran dan kerendahan hati, penulis mengucapkan terimakasih yang setulus-tulusnya, serta penghargaan kepada semua pihak yang tidak sempat kami sebutkan satu persatu. Dan semoga Allah SWT selalu melimpahkan rahmat ,ridho dan karunia-NYA kepada kita semuanya, dan berkenan menjadikan tesis ini bermanfaat. Amin..

Makassar, Januari 2020

**BULKIS THAHIR**



## Abstrak

### Ekspresi DMP-1 dan Osteocalcin Setelah Aplikasi Ekstrak Ikan Haruan (*Channa striata*) Pada Pulpa Gigi Tikus Wistar

Bulkis Thahir. Ekspresi DMP-1 dan Osteocalcin Setelah Aplikasi Ekstrak Ikan Haruan (*Channa striata*) Pada Pulpa Gigi Tikus Wistar (dibimbing oleh Andi Sumidarti dan Christine A.Rovani).

**Tujuan :** Mengetahui efek pemberian ekstrak ikan haruan (*Channa striata*) terhadap peningkatan ekspresi DMP-1 dan Osteocalcin pada pulpa gigi tikus wistar

**Metode :** Penelitian ini dilakukan di bagian Mikrobiologi, Rumah sakit Pendidikan, Universitas Hasanuddin. Metode yang digunakan dalam penelitian adalah desain penelitian *post test only control group design*. Sampel penelitian adalah 9 kelompok tikus dengan jumlah 27 ekor yang dibagi dalam waktu pengamatan 3, 7, dan 14 hari dan dilakukan preparasi oklusal pada gigi molar pertama menggunakan mata bur mikrodonsia sedalam 1 mm, lalu diberikan kalsium hidroksida pada kelompok kontrol positif, ekstrak ikan haruan pada kelompok perlakuan, dan untuk kelompok kontrol negatif tidak ada aplikasi. Data dianalisis dengan menggunakan uji statistik Anova, cruscall wallis dan uji chi square.

**Hasil :** Ekstrak ikan haruan (*Channa striata*) dapat meningkatkan ekspresi DMP-1 dan Osteocalcin, karena kandungan ion kalsium dan fosfat dalam ekstrak ikan haruan berpotensi sebagai *carrier* molekul bioaktif dan dapat meningkatkan diferensiasi sel *odontoblast*.

**Kesimpulan :** Ekspresi DMP1 dan Osteokalsin mengalami peningkatan setelah aplikasi ekstrak ikan haruan (*Channa Striata*) sehingga dapat dipertimbangkan sebagai bahan biomineralisasi dentin yang dapat meningkatkan proliferasi dan diferensiasi sel odontoblas

**Kata Kunci :** Ikan Haruan, Imunohistokimia, Ekspresi DMP-1, Osteocalcin



## Abstract

### Expression of DMP 1 and Osteocalcin After Application of Haruan Fish Extract

(*Channa striata*) on Wistar Rat's dental pulp

## Abstract

Bulkis Thahir. Dentin Expression of Protein-1 Matrix and Osteocalcin After Application of Haruan Fish Extract (*Channa striata*) on wistar rat's dental pulp (supervised by Andi Sumidarti and Christine A.Rovani).

**Objective:** To determine the effect of haruan fish (*Channa striata*) extract's application increasing expression of DMP-1 and Osteocalcin in inflamed pulp of wistar rats.

**Methods:** This research was conducted in the Microbiology section, Teaching Hospital, Hasanuddin University. The method used in this research is the post test only control group design research design. The study sample was 9 groups of rats with a total of 27 animals divided into 3, 7, and 14 days of observation and occlusal preparation was performed on the first molar using a microdonta bur 1 mm deep, then calcium hydroxide was given to the positive control group, haruan fish extract in the treatment group, and for the negative control group there was no application. Data were analyzed using the Anova statistical test, cruscall wallis and chi square test.

**Results:** The extract of the haruan fish (*Channa striata*) can increase the expression of DMP-1 and Osteocalcin, because the calcium and phosphate ion content in the haruan fish extract has the potential to be a carrier of bioactive molecules and can increase the differentiation of odontoblast cells.

**Conclusion:** The expression of DMP1 and Osteocalcin has increased after the application of the extract of the haruan fish (*Channa Striata*) so that it can be considered as a dentin biomineral material that can increase the proliferation and differentiation of odontoblast cells

**Keywords:** Haruan fish, immunohistochemistry, DMP-1 expression, Osteocalcin



## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN SAMPUL</b> .....	i
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	ii
<b>PERNYATAAN KEASLIAN TESIS</b> .....	iii
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	iv
<b>DAFTAR ISI</b> .....	vi
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	vii
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	vi
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	viii
<b>DAFTAR SINGKATAN/ISTILAH</b> .....	ix
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah .....	4
C. Tujuan Penelitian .....	4
D. Manfaat Penelitian.....	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	
A. Pulpa Dentin Kompleks .....	6
Dentin .....	6
Jaringan Pulpa.....	7



D. Sel-Sel Pulpa.....	8
E. Dentin Matrix Protein.....	12
F. Osteocalcin .....	16
G. Respon Inflamasi Pulpa.....	19
H. Pembentukan Dentin Reparatif.....	20
I. Pulp Capping .....	21
J. Ikan Haruan .....	23
K. Albumin.....	26
L. Hidroksiapatite .....	27
M. Kerangka Teori.....	28
N. Kerangka Konsep .....	29
O. Hipotesis .....	30

### **BAB III Metodologi Penelitian**

A. Rancangan Penelitian .....	31
B. Waktu dan Lokasi Penelitian.....	31
C. Populasi dan Sampel Penelitian.....	32
D. Alat dan Bahan Penelitian .....	34
E. Prosedur Penelitian.....	36
F. Persiapan hewan coba dan aplikasi bahan uji pada pulpa gigi tikus	
Waktu dan Lokasi Penelitian.....	38



G. Pemeriksaan Imunohistokimia dentin matriks protein 1 dan Osteocalcin.....	40
H. Identifikasi variable dan definisi operasional .....	42
I. Pengumpulan dan analisis data.....	43
J. Alur Penelitian.....	44
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN</b>	
<b>A. HASIL PENGAMATAN HISTOPATOLOGI .....</b>	<b>45</b>
<b>B. HASIL ANALISIS DATA.....</b>	<b>46</b>
<b>BAB V PEMBAHASAN .....</b>	<b>51</b>
<b>BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
A. Kesimpulan.....	58
B. Saran .....	58
<b>Daftar Pustaka.....</b>	<b>59</b>



## DAFTAR TABEL

nomor	Halaman
1. Komposisi nutrisi ikan haruan ( <i>Channa striata</i> )	25
2. Perbandingan ekspresi DMP-1 antar kelompok Pada setiap waktu pengamatan	46
3. Perbandingan ekspresi osteocalcin kelompok pada setiap Waktu pengamatan	48



## DAFTAR LAMPIRAN

nomor	halaman
1. Rekomendasi Persetujuan Etik	64-65
2. Dokumentasi penelitian	66-68
3. Gambar imunohistokimia Ekspresi DMP-1 dan Osteocalcin	69-72
4. Analisis data Perbandingan Ekspresi DMP-1 berdasarkan waktu pengamatan pada setiap kelompok.	73
5. Analisis data Perbandingan Ekspresi Osteocalcin Berdasarkan waktu pengamatan pada Setiap Kelompok.	74



## DAFTAR SINGKATAN

Lambang/Singkatan	Arti dan Keterangan
Zn	Seng
Fe	Zat besi
Cu	Tembaga
Ca	Kalsium
DMP-1	Dentin matrix protein-1
OC	Osteocalcin
DSSP	Dentin sialophosphoprotein
DMP	Dentin matrix protein
BMPs	Bone morphogenetic protein
PDGF	Platelet derived growth factor
IGF	Insulin growth like factor
FGF	Fibroblast growth factor
VEGF	Vascular endothelial growth factor
TGF- $\beta$	Transforming growth factor-beta
Ca(OH) <sub>2</sub>	Kalsium Hidroksida
ppm	Part Per Million
	Mikroliter
	Probability
	Mikrometer



SPSS

Statistical Package for the social  
Science

IHC

Immunohistochemistry

MAPK

Mitogen-Activated Protein Kinase

Cbfa-1

Core-binding factor alpha-1



# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Pulpa dan dentin memiliki asal embriologi yang sama dan erat kaitannya dalam hal anatomi dan fisiologi, sehingga digambarkan sebagai kompleks pulpa dentin. Kompleks pulpa dentin terisolasi dari lingkungan mulut oleh lapisan pelindung email di mahkota, dan sementum pada akar. Ketika terjadi iritan akibat trauma atau karies yang menyebabkan lapisan email hilang, kompleks pulpa-dentin akan merespon dengan berbagai cara. Adanya tubulus dentin memungkinkan stimulus tersebut diteruskan ke dentin dan seringkali juga memberi efek pada pulpa di bawahnya. Oleh karena itu, kompleks pulpa-dentin merespon stimulus eksternal sebagai satu kesatuan .(Siquera, 2016)

Pulpa gigi adalah jaringan ikat lunak yang terdiri dari sel-sel, matrix ekstraseluler, pembuluh darah dan saraf. Odontoblas adalah sel utama dari kompleks pulpa dentin. (Siquera, 2016). Odontoblas dapat membentuk lapisan tunggal dan mensintesis matrix ekstraseluler yang selanjutnya membentuk dentin. Formasi matrix dentin melalui diferensiasi odontoblas selama proses mineralisasi dapat diidentifikasi dan dikuantifikasi pada level protein atau ekspresi gen. Beberapa protein yang disekresikan oleh odontoblas dan sering dijadikan biomarker untuk menganalisis aktivitas odontoblas diantaranya *dentin matrix protein-1* (DMP-1) dan *osteocalcin*. (Karaxha, 2013; Kim, 2017)

*dentin matrix protein-1* (DMP-1) adalah protein matriks non kolagen yang terdapat di pulpa gigi dan berperan dalam proses mineralisasi dentin dan tulang karena sifatnya yang sangat asam dan



memiliki kapasitas untuk mengikat ion  $\text{Ca}^{2+}$  memainkan peran mengatur nukleasi hidroksiapatit dan juga menginduksi diferensiasi sel odontoblas menjadi *odontoblas like cells*.(Martinez, 2009;Lourenco, 2016)

*Osteocalcin* (OC) adalah protein non kolagen yang ditemukan pada tulang dan dentin. *Osteocalcin* sebagai salah satu dari beberapa tipe protein yang disekresi oleh osteoblas, memainkan peranan yang penting dalam diferensiasi osteoblas dan pembentukan tulang. Pola dari ekspresi gen-gen dan protein-protein selama diferensiasi odontoblas memiliki kesamaan dengan osteoblas. Pada pulpa gigi yang normal, ekspresi osteocalcin juga terlokalisasi pada organel-organel intraseluler dari odontoblas. Pada daerah jejas osteocalcin disekresi secara cepat oleh odontoblas untuk membentuk predentin dari dentin reaksioner. ( Hirata, 2005 )

Bila pulpa terkena jejas berupa trauma mekanis, bahan kimia dan bakteri serta produknya, maka pulpa akan membuat reaksi pertahanan berupa respon inflamasi dan respon imun yang dapat bersifat reversibel maupun irreversibel. Pada inflamasi pulpa yang bersifat reversibel dapat dilakukan suatu perawatan untuk mempertahankan vitalitas pulpa gigi dengan membentuk dentin reparative atau *dentinal bridge* menggunakan suatu agent atau bahan kedokteran gigi. ( Njeh, 2016)

Kalsium hidroksida adalah salah satu bahan kedokteran gigi yang mampu merangsang pembentukan *dentinal bridge*. Namun penelitian jangka Panjang

akan adanya kelemahan kalsium hidroksida dalam ikatannya terhadap dentin, di *tunnel defect* pada pembentukan *dentinal bridge* sehingga memudahkan bakteri yang memperlambat proses penyembuhan, serta pHnya yang sangat



tinggi yaitu 11-13 hal ini dapat menyebabkan nekrosis pada jaringan pulpa. Kekurangan inilah yang menjadi pertimbangan untuk menemukan bahan dari alam yang efektif dengan efek samping minimal.(Melisa, 2011)

Bahan-bahan alami banyak mendapat perhatian besar pada beberapa dekade terakhir karena dianggap memiliki efek samping yang lebih kecil. Salah satu bahan alami yang sering digunakan sebagai obat tradisional adalah ikan haruan (*Channa striata*). Ekstrak ikan haruan mengandung senyawa-senyawa penting untuk sintesis jaringan seperti albumin, asam amino, mineral, seng, tembaga serta besi yang dapat berperan penting dalam mempercepat proses penyembuhan luka, yaitu pada fase inflamasi dan proliferasi. Kandungan albumin pada ekstrak ikan haruan berpotensi dapat meningkatkan proliferasi sel odontoblast. (Hartini, 2015;Agustin, 2016). Selain itu kandungan kalsium dalam hidroksi apatit pada tulang ikan haruan (*Channa striata*) juga dapat menstimulasi differensiasi odontoblas menjadi odontoblas like cells untuk meningkatkan regenerasi dentin sehingga menghasilkan dentin reparative, menurunkan permeabilitas kapiler yang akan mengurangi produksi cairan intertisiel dan meningkatkan konsentrasi pada area yang sedang mengalami mineralisasi pada saat pembentukan dentin reparative. Sehingga kandungan organik dan anorganik yang terdapat pada ikan haruan diduga dapat meningkatkan ekspresi *Dentin matrix protein -1* (DMP-1) dan *Osteocalcin* (OC) yang disekresi oleh sel odontoblas dan juga memiliki peran dalam dentinogenesis reparative.

(2017).

asarkan penelusuran referensi, penulis tertarik untuk meneliti lebih lanjut an ekstrak ikan haruan (*Channa striata*) terhadap ekspresi *Dentin Matrix*



*Protein-1* (DMP-1) dan *osteocalcin* (OC) pada pulpa gigi tikus wistar yang mengalami inflamasi.

## **B. Rumusan Masalah**

Apakah pemberian ekstrak ikan haruan (*Channa striata*) dapat meningkatkan ekspresi *dentin matrix protein-1*(DMP-1) dan *osteocalcin* pada pulpa gigi tikus wistar yang mengalami inflamasi?

## **C. Tujuan Penelitian**

### **1. Tujuan Umum**

Mengetahui efek pemberian ekstrak ikan haruan (*Channa striata*) terhadap peningkatan ekspresi *dentin matrix protein-1* dan *osteocalcin* (OC) pada pulpa gigi tikus wistar yang mengalami inflamasi.

### **2. Tujuan Khusus**

Menilai efek pemberian ekstrak ikan haruan (*Channa striata*) terhadap peningkatan ekspresi *dentin matrix protein-1* (DMP-1) dan *osteocalcin* (OC) pada pulpa gigi tikus wistar yang mengalami inflamasi.

## **D. Manfaat Penelitian**

### **1. Manfaat Umum**

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan mengenai pengaruh aplikasi ekstrak ikan haruan (*Channa striata*) terhadap peningkatan ekspresi *dentin matrix protein-1* (DMP-1) dan *osteocalcin* (OC) pada pulpa gigi tikus wistar yang mengalami inflamasi.



## 2. Manfaat Khusus

- a. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi bagi dokter gigi dan dokter gigi spesialis konservasi gigi pada khususnya mengenai pengaruh ekstrak ikan haruan (*Channa striata*) terhadap peningkatan ekspresi *dentin matrix protein-1* (DMP-1) dan *osteocalcin* (OC) pada pulpa gigi tikus wistar yang mengalami inflamasi.
- b. Sebagai penelitian awal pemanfaatan ekstrak ikan haruan (*Channa striata*) dalam bidang kedokteran gigi secara umum dan dalam konservasi gigi secara khusus.



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Pulpa Dentin Kompleks

Pulpa dan dentin dikenal sebagai kompleks pulpa dentin, karena keduanya berasal dari jaringan ikat mesodermal dan adanya hubungan yang erat lapisan sel pulpa perifer dan perpanjangan tubulus dentinalis. Istilah kompleks pulpa-dentin memperlihatkan betapa intimnya hubungan antara dentin dan pulpa ini secara anatomik dan fisiologik. Seperti halnya jaringan vital lain di dalam tubuh, kompleks pulpa-dentin mampu mempertahankan dirinya. Keadaan jaringan ini setiap saat bergantung pada keadaan keseimbangan antara kekuatan yang mengganggu dengan reaksi pertahanan yang mampu dilakukannya. Vitalitas kompleks pulpa dentin sangat penting bagi kehidupan fungsional struktur gigi dan merupakan prioritas dalam strategi manajemen klinis. (Smith, 2003;Torabinejad, 2015)

#### B. Dentin

Dentin adalah Jaringan termineralisasi yang membentuk ketebalan gigi. Beratnya, terdiri dari 70% bahan anorganik (terutama Kristal hidroksiapatit), 20% matriks organik, sebagian besar terdiri dari kolagen 90% dan 10% air. Paling banyak terdiri dari kolagen tipe 1, tetapi kolagen tipe V juga dapat ditemukan sebagai komponen minor. Matriks organik dentin mengandung banyak faktor pertumbuhan, termasuk *transforming growth*

*(TGF)- $\beta$* , *platelet-derived growth factor (PDGF)*, *insulin-like growth factors (IGF)*

*morphogenetic proteins (BMPs)*. Faktor pertumbuhan ini terikat pada matriks

utama dentinogenesis, tetapi dapat terlepas selama proses pelarutan dentin



(misalnya lesi karies), dan dengan demikian berperan dalam peristiwa reparatif, termasuk stimulasi dentin tersier. (Siquera, 2016)

### C. Jaringan pulpa

Jaringan pulpa gigi merupakan suatu jaringan ikat yang berasal dari jaringan mesenkim, berada di dalam ruang pulpa dan saluran akar gigi, mirip dengan jaringan ikat lainnya di dalam tubuh tetapi memiliki karakteristik khusus. Hal ini dikarenakan jaringan pulpa gigi merupakan jaringan yang dikelilingi oleh jaringan keras atau berada dalam suatu lingkungan yang *low compliance* (Hargreaves, 2012; Okiji, 2012). Oleh sebab dibatasi oleh dinding dentin yang rigid dan kurangnya sirkulasi kolateral maka perubahan volume di dalam ruang pulpa (seperti saat terjadi inflamasi) sangat terbatas sehingga mengurangi kemampuan pulpa dalam pertahanan dan perbaikan jaringan (Pashley, 2012)

Jaringan pulpa gigi berasal dari neural crest (Abbott, 2007; Hargreaves, 2012; Okiji 2012). Proliferasi dan kondensasi sel ini menyebabkan pembentukan papilla dental yang akan menghasilkan pulpa yang matur. Pulpa yang matur memiliki kesamaan dengan jaringan ikat embrionik, mempunyai kekhususan dengan adanya sel-sel odontoblas di seluruh daerah perifer. Secara fisik, pulpa memiliki banyak saraf sensoris dan kaya akan komponen mikrosirkulasi yang membuat pulpa menjadi jaringan yang unik. Pengetahuan akan fungsi pulpa normal, komponennya, dan interaksinya penting dalam memberikan kerangka pengertian terhadap perubahan yang terjadi pada kelainan pulpa (Hargreaves,

Jaringan pulpa selalu dipertimbangkan bersama-sama dentin sebagai suatu dentin-pulpa karena anatomi, perkembangan dan fungsinya mempunyai



hubungan yang sangat erat. Elemen-elemen pulpa seperti prosesus odontoblas dan terminal saraf memiliki kaitan erat (Pashley, 2012). Fungsi yang erat antara pulpa dan dentin dapat dipandang dari berbagai aspek, yaitu: (Abbott, 2007; Pashley, 2012)

1. Pulpa mempunyai peranan besar dengan adanya sel-sel odontoblas dalam membentuk dentin baru baik secara fisiologis maupun sebagai respons terhadap stimuli dari luar.
2. Pada pulpa dijumpai persarafan yang memberikan sensitivitas dentin.
3. Pulpa sebagai jaringan ikat mampu memberi respons terhadap semua jejas yang terjadi pada dentin, walau tidak secara langsung, dengan menstimulasi sel odontoblas.
4. Terkungkungnya pulpa dalam dentin memberikan lingkungan yang rendah adaptasi (*low compliance*) yang mempengaruhi kemampuan pertahanan pulpa.

#### **D. Sel-sel Pulpa**

Dalam ruang pulpa terdapat berbagai elemen jaringan seperti saraf, jaringan vaskular, serabut jaringan ikat, substansi dasar, cairan interstisial, sel-sel seperti odontoblas, fibroblas, makrofag, sel-sel imunokompeten seperti sel dendritik, sel mast, limfosit, dan komponen seluler sel ektomesenkim yang tidak berdiferensiasi (Abbott, 2007; Hargreaves, 2012).



#### **Odontoblas**

Odontoblas merupakan sel pulpa yang paling khas, berasal dari jaringan pulpa, membentuk lapisan di perifer ruang pulpa dan mensintesis matriks yang

termineralisasi menjadi dentin (Okiji, 2012). Odontoblas yang terdapat pada ruang pulpa bagian korona berbentuk kubus dan relatif besar. Jumlahnya 45.000 dan 65.000/mm<sup>2</sup> di servikal dan pertengahan akar, jumlahnya lebih sedikit dan bentuknya skuamosa (Pashley, 2012).

Sel odontoblas merupakan sel akhir yang tidak mengalami pembelahan sel, mengalami masa fase fungsional, transisional dan istirahat. Odontoblas terdiri dari badan sel yang terletak pada pulpa dan prosesus odontoblas yang memanjang ke luar ke arah tubulus dentin dan pre-dentin. Odontoblas bekerja paling aktif selama dentinogenesis primer dan selama pembentukan dentin reparatif (Smith, 2012). Oleh karena odontoblas merupakan pembentuk dentin maka disebut juga sebagai dentinoblas.

Selain berfungsi membentuk dentin, odontoblas juga terlibat dalam transduksi sensoris. Odontoblas menghasilkan komponen-komponen organ seperti pre-dentin dan dentin, kolagen (tipe I dan tipe III) dan proteoglikan (Okiji, 2012). Odontoblast juga mensintesis beberapa protein non kolagen misalnya bone-sialoprotein, dentin sialoprotein, fosforin, osteokalsin, osteonektin, dan osteopontin (Simon, 2010; Smith 2012).



## 2. Sel Fibroblas

Sel-sel fibroblas merupakan sel jaringan ikat yang paling banyak dengan kapasitas untuk mengadakan sintesis dan mempertahankan matriks jaringan ikat (Abbott, 2007). Sel-sel ini menempati hampir seluruh jaringan ikat pulpa dan dijumpai dengan kepadatan yang tinggi pada zona kaya akan sel dari pulpa. Sintesis kolagen tipe I dan tipe III merupakan fungsi utama dari fibroblas pulpa. Sel-sel ini juga berperan dalam sintesis dan sekresi komponen-komponen matriks ekstra seluler nonkolagen seperti proteoglikan dan fibronektin (Okiji, 2012).

Morfologi fibroblas pulpa bervariasi menurut fungsinya. Sel-sel yang sedang mengadakan sintesis berbentuk ireguler dengan satu nukleus. Fibroblas ini kaya akan endoplasma retikulum kasar dan kompleks golginya berkembang dengan baik. Selain aktivitas sintetik, sel fibroblas juga terlibat dalam degradasi komponen-komponen matriks ekstraseluler yang dibutuhkan dalam remodeling jaringan ikat (Okiji, 2012). Fibroblas mampu memfagositosis fibril kolagen dan mencernanya secara intraseluler dengan enzim lisozim. Fibroblas merupakan sumber dari sekelompok enzim-enzim Zn yang disebut metalloproteinase matriks (kolagenase, gelatinase, stromelisin, dan sebagainya) yang mendegradasikan makromolekul matriks seperti kolagen-kolagen dan proteoglikan (Okiji, 2012).

Penelitian-penelitian *in vitro* telah menunjukkan bahwa produksi metalloproteinase matriks dari sel-sel pulpa yang dikultur menunjukkan peningkatan dengan stimulasi dengan sitokin dan komponen-komponen bakteri (Okiji, 2012).



Penemuan ini mendukung bahwa sel-sel fibroblas distimulasi oleh sitokin-sitokin inflamatori dan produk-produk bakterial yang berperan pada degradasi jaringan ikat selama inflamasi pulpa (Okiji, 2012).

### **3. Sel-sel Mesenkim yang Tidak Berdiferensiasi**

Sel-sel mesenkim ini terdistribusikan di daerah zona kaya akan sel dan zona sentral pulpa dan sering menempati daerah perivaskuler (Abbott, 2007). Sel-sel ini terlihat berbentuk stelata dengan rasio nucleus/sitoplasma yang tinggi, serta sulit dibedakan dengan sel-sel fibroblas di bawah mikroskop cahaya. (Okiji, 2012) Setelah mendapat stimulus, sel-sel ini mengadakan differensiasi menjadi fibroblas atau odontoblas. Pada jaringan pulpa dewasa jumlah sel-sel ini menurun seiring dengan menurunnya kemampuan regenerasi jaringan pulpa (Okiji, 2012).

### **4. Sel-sel Immunokompeten**

Pulpa dilengkapi dengan komponen seluler yang penting untuk pengenalan awal dan pemrosesan antigen, oleh sebab itu pulpa memiliki kemampuan untuk memicu reaksi pertahanan tubuh (Abbott, 2007; Okiji, 2012). Sel imun yang utama pada pulpa normal adalah sel T, makrofag dan sel dendritik.

Sel-sel makrofag pulpa secara klasik merupakan sel-sel yang berlokasi disekitar pembuluh-pembuluh darah (perivaskuler) dan di daerah perifer pulpa (dilapiskan fibroblas). Secara morfologis sel-sel ini dijumpai dalam berbagai bentuk, antara lain bentuk panjang, langsing, dan mempunyai cabang-cabang (prosesus). Permukaan sel-sel ini ireguler dan terdapat struktur lisosom di dalam sitoplasma (Okiji, 2012).



Menurut Abbott (2007), pada gigi insisivus tikus ditemukan makrofag yang mengaktifkan antigen kelas II empat kali lipat lebih banyak dari sel dendritik.

Sel-sel dendritik pulpa juga merupakan sel-sel imunokompeten pulpa yang berfungsi sebagai sel penyaji antigen (antigen presenting cell/APC). Sel-sel dendritik banyak dijumpai di daerah perivaskuler, tersusun dengan aksis longitudinalnya paralel dengan sel-sel endothel (Okiji, 2012). Sel-sel dendritik mempunyai hubungan dengan subpopulasi minor sel MHC kelas II dengan kapasitas fagositik yang lemah (Okiji, 2012). Selain itu, sel-sel dendritik mempunyai kapasitas yang kuat untuk memberikan sinyal yang dapat menyebabkan proliferasi sel-sel T dibandingkan terhadap sel makrofag (Okiji, 2012). Proliferasi T dipengaruhi oleh neuropeptid seperti substansi P dan *calcitonin gene related peptide* (CGRP) yang mendukung bahwa interaksi sel dendritik dengan T pada pulpa dapat dimodulasi oleh neuropeptid ini (Okiji, 2012).

#### E. *Dentin Matrix Protein-1 (DMP-1)*

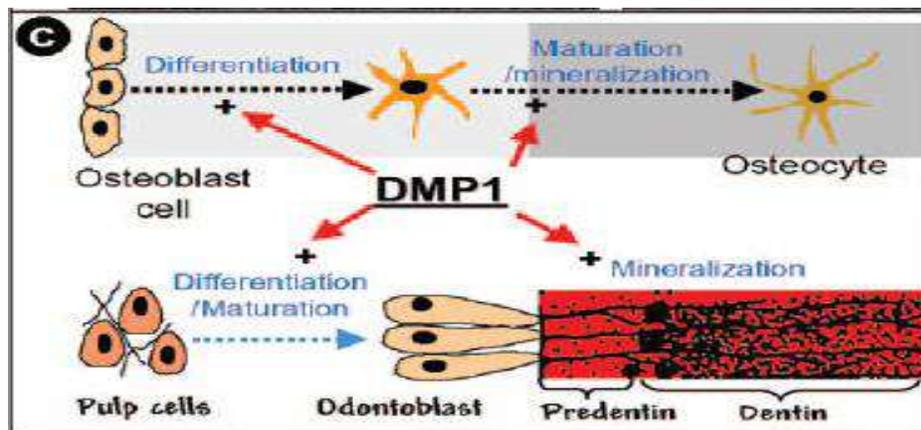
Dentin adalah substansi mirip tulang yang terdiri dari matriks ekstraseluler termineralisasi yang disekresi oleh odontoblas. Komponen utama dari matriks ekstraseluler adalah kolagen, sedangkan 10%nya adalah zat non kolagen yang terutama terdiri dari asam phosphoprotein. Ketika komponen kolagen sebagian besar mengendapkan kristal hidroksiapatit, komponen non kolagen terlibat dalam inisiasi mineralisasi dan laju pertumbuhan apatit. Komponen protein non kolagen pada matriks

ini mulai diidentifikasi dan ditandai, terutama pada proses kloning DNA.

(Okiji, 1999)



Salah satu asam phosphoprotein yang teridentifikasi dengan bantuan teknik DNA rekombinan dikenal sebagai AG1, yang kemudian dinamai sebagai dentin matriks protein- 1 atau DMP-1. Transkrip gen DMP-1 awalnya terdeteksi melalui hibridisasi pada odontoblas, namun hibridisasi ini juga dapat terlihat pada jaringan mineral lainnya, termasuk tulang dentin dan sementum. Fungsi dari DMP-1 belum jelas diketahui, tetapi proteinnya diyakini mengikat fibril matrik setelah pengangkutan pada proses pembentukan awal matrik kolagen tipe I dan memulai nukleisasi hidroksi apatit untuk memfasilitasi mineralisasi melalui pengikatan kalsium dan juga mengontrol diferensiasi sel *ectomesenchymal* menjadi keturunan odontoblas. (Massa,2005) ( Qin C, 2007)



**Gambar 1** : DMP1 diperlukan untuk osteogenesis dan odontogenesis dengan mengendalikan diferensiasi dan pematangan sel, serta mineralisasi.

(Sumber : Qin C, D'Souza R and Feng J.Q - Journal of Dental Research : 2007)

Sebagai sel induk untuk odontoblas, harus ada beberapa populasi sel dalam pulpa

gigi/ sel parenkim papilla. Seluruhnya berisi sel mesensimal. Selanjutnya, sel-sel ini mengekspresikan *sialoprotein dentine* (DSP) dan gen *phosphopryn* (DPP),



dimana sebagai penanda spesifik untuk pembeda odontoblas, telah menimbulkan *dentin matrik protein- 1(DMP1)*, yang berlebih, yang juga telah terdeteksi di dentin, tulang dan dari masing-masing sumber sel. Berdasarkan laporan tersebut, keberadaan sel-sel yang dapat dimasukan untuk mengungkapkan penanda spesifik dan dapat mendorong odontoblas berdekatan dengan hidroksiapatit/ tricalcium fosfat, sebagian mungkin mencerminkan kenyataan bahwa ketika sel-sel pulpa gigi tersebut yang berdekatan dengan permukaan jaringan mineralisasi, terjadi induksi odontoblas regeneratif. Selanjutnya, sinyal dan jalur oleh sel subodontoblas dibedakan menjadi odontoblas superfamili TGF- $\beta$ , faktor pertumbuhan fibroblas (FGFs) dan faktor pertumbuhan insuline-like (IGFs). (Kikuchi, 2004)

Dentin reparatif, atau disebut juga dentin tersier (generasi sekunder odontoblas diferensiasi), termasuk dentinogenesis reparatif dan reaksioner. Dentin ini terbentuk pada pulpa ectomesenchymal gigi, berasal dari ujung saraf kranial, dan tidak memiliki elemen epitel dan membran basal. Sebaliknya, dentin primer (generasi utama odontoblas diferensiasi) dikendalikan oleh interaksi epitel mesensimal yang dimediasi oleh lapisan matriks ekstraseluler (ECM). Pada proses fisiologis, pembentukan sel tubular dentin diinduksi mengikuti pengendapan awal baik dari osteodentin amorf (reparative) atau tubular dentin (dentinogenesis reaksioner). Pada penelitian, dentinogenesis dapat diinduksi *transforming growth factor- $\beta$*  (TGF- $\beta$ ) dengan mengkombinasikan

an tertentu, dan diinduksi berdekatan dengan permukaan struktur ECM. Pulpa membantu menjaga proses dentinogenesis. Oleh karena itu, sel induk untuk s regeneratif harus ada dalam pulpa gigi sebagai jaringan ikat. Dimana jaringan



ini terdiri dari sel-sel *mesenchymal* yang tidak memiliki perbedaan, fibroblas pulpa, sel-sel yang terkait dengan penyediaan neurovaskular, dan sel-sel sistem imun. Ketika sel-sel endotel vaskular, sel mural (pericytes dan sel otot) dan sel-sel saraf perifer bersebelahan dengan berbagai jenis membran basal, dapat terjadi trans differensial. Populasi sel odontoblastik berada pada zona kaya sel pada pulpa gigi. (Kikuchi, 2004)

Matrik ekstraseluler dentin 90% terdiri dari fibril kolagen tipe I, yang menyediakan ruangan untuk mineral yang dibutuhkan. Kolagen sendiri tidak mempunyai kapasitas untuk menginduksi formasi matrik mineral khusus dari kalsium phospat yang tidak mengendap secara spontan. Pada protein nonkolagen yang memiliki fungsi mengikat kalsium dan meningkatkan atau menghambat perpindahan mineral. Mereka terdiri dari *dentin sialophosphoprotein* (DSPP) yang merupakan sebuah induk protein yang besar yang mengalami perpecahan menjadi dua produk, *dentin sialoprotein* (DSP) dan *dentin phosphoprotein* (DPP). (Kikuchi, 2004)

Dentin matrik protein-1 adalah sebagian besar matrik asam protein nonkolagen yang pertama kali di gandakan dari proses mineralisasi dentin matrik dan pada tulang matrik. Perhatian terfokus pada pontesi kemampuan dari protein ini untuk mengikat kolagen fibril pada jaringan mineral. DMP-1 memiliki peranan penting pada proses mineralisasi jaringan dengan mengawali dan mengatur fase perpindahan mineral. Asumsi ini telah dikonfirmasi lebih jauh oleh penemuan yang memperlihatkan bahwa

ngan ulang DMP-1 dapat mengakibatkan *apatite nucleation*. Hasil yang sudah terifikasi bahwa DMP-1 kolagen kompleks menghasilkan perpindahan mineral tukaan kolagen ketika diinkubasi pada penyangga *bufer pseudo-physio-logical*,



dimana tidak ada perpindahan kalsium phospat terjadi ketika DMP-1 menghilang. Hal ini disimpulkan bahwa interaksi antara DMP-1 dan kolagen tipe I menjadi tahapan yang penting dalam proses biomineralisasi pada proses mineralisasi dengan media matrik. (Toyosawa, 1999)

#### F. *Osteocalcin* (OC)

*Osteocalcin* (OC) adalah protein non-kolagen yang ditemukan di tulang dan dentin. *Osteocalcin* (OC) juga dikenal sebagai asam carboxyglutamik gamma tulang yang mengandung protein (BGLAP). Pada manusia, osteocalcin adalah BGLAP yang dikodekan oleh gen. *Osteocalcin* (OC) hanya disekresi oleh osteoblas dan memainkan peran dalam pengaturan metabolisme tubuh dan *pro-osteoblastic* atau pembentukan tulang. *Osteocalcin* juga terlibat dalam mineralisasi tulang dan ion kalsium homeostasis. (Shi, 2003) (Hirata, 2005)

*Osteocalcin* (OC) sebagai salah satu dari beberapa tipe protein yang disekresi oleh osteoblas, memainkan peranan yang penting dalam diferensiasi osteoblas dan pembentukan tulang. *Osteocalcin* tampak pada tahap diferensiasi paling akhir dari osteoblas dewasa dan merupakan protein non kolagen pada matrik tulang. Pola dari ekspresi gen-gen dan protein-protein selama diferensiasi odontoblas memiliki kesamaan dengan osteoblas. Pada pulpa gigi yang normal, ekspresi *osteocalcin* juga terlokalisasi pada organel-organel intra seluler dari odontoblas. Namun ekspresi *osteocalcin* pada

dan pada matrix dentin selama pembentukan dentin tersier belum sepenuhnya

(Hirata, 2005)



*Osteocalcin* (OC) dianggap sebagai pangkal marker diferensiasi odontoblas. Berdasarkan pengamatan yang dilakukan menggunakan mikroskop immunoelektron, *osteocalcin* tidak ditemukan pada sel oval yang memiliki proses sitoplasmik yang pendek dan menonjol kearah permukaan pulpa dentin di bawah kavitas pada hari pertama setelah preparasi. Setelah dua hari, beberapa sel yang memanjang dengan proses sitoplasmik yang panjang memperlihatkan *osteocalcin* pada badan golgi yang berkembang dan pada vesikel. Menurut Couve (2005) adanya temuan ultra struktur sel ini mengindikasikan bahwa sel oval pada hari pertama setelah preparasi dan sel yang memanjang pada 2 hari setelah preparasi adalah preodontoblas dan odontoblas. Berkebalikan dengan kondisi tersebut, setelah 3 hari, *osteocalcin* yang berlebih tampak pada perkembangan badan golgi yang pesat dan pada vesikle dari sel columnar ditepi permukaan dentin-pulpa dibawah kavitas. Sel columnar ini juga berkembang dengan baik pada retikulum endoplasmik kasar dan proses sitoplasmik yang panjang yang masuk dalam pembentukan matrix baru. (Hirata, 2005)

Berdasarkan klasifikasi odontoblas menurut Couve, sekresi odontoblas menghasilkan perkembangan retikulum endoplasmik kasar dan badan golgi yang baik. Analisis RT-PCR (*Reverse Transcription/Polymerase Chain Reaction*) juga mengindikasikan bahwa tingkatan yang lebih tinggi dari mRNA terlihat pada jaringan pulpa pada 2-3 hari setelah preparasi dibandingkan dengan jaringan pulpa yang tidak

akan (kontrol). Hal ini mengesankan bahwa mRNA *osteocalcin* terlihat kuat sel yang memanjang 2 hari setelah preparasi, maupun pada sel columnar 3 hari preparasi di bawah kavitas yang terpreparasi. Hal ini dapat memberikan



kesimpulan bahwa sel columnar adalah terminal diferensiasi odontoblas yang aktif mensekresi matrix dentin. (Hirata, 2005)

*Osteocalcin* telah terlokalisir pada lapisan matrix dentin selama pertumbuhan gigi dan pada mineralisasi awal selama pembentukan tulang. Pengamatan menggunakan mikroskop immunoelektron menunjukkan *osteocalcin* dalam jumlah besar pada odontoblas 3 hari setelah preparasi, dimana sejumlah kecil *osteocalcin* terdapat pada odontoblas gigi yang tidak dirawat. *Osteocalcin* yang berlebih juga terdeposit pada fibril kolagen tipe-1 pada predentin dari dentin reaksioner. Pada 10 hari setelah preparasi, dentin reaksioner yang padat diproduksi dibawah kavitas berhubungan dengan dasar kavitas. Hal ini mengindikasikan bahwa *osteocalcin* dalam jumlah yang banyak tersebut dan kolagen tipe-1 disekresi secara cepat dari odontoblas untuk membentuk predentin dari dentin reaksioner. Hal ini menimbulkan dugaan bahwa *osteocalcin* mungkin tidak hanya berperan dalam kontrol sekresi, namun juga pada pematangan matrix dentin pada dentinogenesis reaksioner. Secara ultra struktur, tampak bahwa degenerasi osteoblastik terdapat pada tubulus dentin dibawah kavitas setelah dipreparasi dan bahwa tubulus dentin tersebut terisi dengan fibril kolagen tipe-1. Kemudian *osteocalcin* terdistribusi padat pada tubulus dentin ini. Temuan ini mengindikasikan bahwa fibril kolagen tipe-1 dan *osteocalcin* yang berjumlah banyak disekresi oleh odontoblas yang diabsorpsi ke dalam ruang tubulus dentin melalui kapiler setelah preparasi gigi. *Osteocalcin* juga

memainkan peran dalam pencegahan invasi eksogen melalui tubulus dentin yang dimana membantu menjaga vitalitas pulpa gigi. (Hirata, 2005)



## G. Respon Inflamasi Pulpa

Berbagai sebab terjadinya inflamasi pulpa adalah karena fisik/mekanik, bakteri dan kimia, namun umumnya disebabkan karena bakteri ataupun toksinnya, lewat proses karies. Apabila ada kerusakan enamel dan dentin karena proses karies atau fraktur mahkota sampai ke bagian dentin maka bakteri beserta toksinnya akan masuk ke dalam ruang pulpa baik melalui tubulus dentin atau melalui perforasi atap pulpa sehingga akan terjadi suatu proses inflamasi atau infeksi pada jaringan pulpa, dan mekanisme respons imun ini sama seperti pada jaringan tubuh lain yang mengalami inflamasi.(mooduto,2012)

Mekanisme terjadinya inflamasi pulpa diawali dengan bakteri yang menginfeksi gigi. Ketika terdapat akses ke pulpa, metabolit bakteri dan komponen dinding sel menyebabkan inflamasi. Pada lesi awal hingga lesi sedang, produk asam dari proses karies berperan secara tidak langsung dengan mengurai matriks dentin, yang akan menimbulkan pelepasan molekul bioaktif untuk dentinogenesis (pembentukan dentin tersier). Pemberian protein matriks dentin pada dentin atau pulpa yang terbuka dapat menstimulasi pembentukan dentin tersier. Meskipun begitu, pembentukan dentin tersier ini bukanlah reaksi pertama dan bukan pertahanan yang paling efektif melawan bakteri patogen yang menginvasi. Kombinasi dari peningkatan pengendapan dentin intratubuler dan pengendapan secara langsung kristal mineral ke tubulus dentin untuk mengurangi

atas dentin merupakan perlawanan pertama terhadap karies, yang disebut dentin. Penurunan permeabilitas dentin ini terjadi dalam waktu singkat, yang berperan meningkatkan pengendapan dentin intratubuler adalah TGF- $\beta$ .( Novianti,2014)



## H. Pembentukan Dentin Reparatif

Pembentukan dentin reparative adalah mekanisme pertahanan yang utama ketika pulpa mengalami cedera atau infeksi. Hal ini merupakan cara alamiah untuk menutup cedera pada permukaan pulpa dengan demikian menghilangkan efek dari trauma.(Torabinejad,2015)

Beberapa literatur menunjukkan bahwa pulpa cedera atau terinfeksi dapat menyebabkan kematian odontoblas dan menyebabkan potensi dentinogenesis reaksioner. Odontoblast merupakan sel yang tidak dapat repair setelah terkena jejas yang besar, sehingga fungsi odontoblas primer dalam merespon jejas besar yang mengakibatkan kerusakan atau kematian odontoblas akan digantikan oleh *odontoblas like cells*.(Haniastuti,2008).

*Odontoblas like cells* berasal dari progenitor sel pulpa yang mengalami differensiasi. Sel progenitor ini diinduksi oleh adanya faktor pertumbuhan untuk melakukan proliferasi, migrasi dan differensiasi menjadi *odontoblas like cells*. Beberapa factor pertumbuhan yaitu TGF-  $\beta$  secara langsung terlibat dalam sitodifferensiasi *odontoblast like cells*. TGF-  $\beta$  dilepaskan oleh sel inflamasi yaitu makrofag yang memiliki fungsi untuk mengaktifkan pelepasan sitokin (ILN, TNF-a, TGF-  $\beta$ ). Setelah berdifferensiasi, *odontoblast like cells* akan mensintesis matriks dentin yang akan termineralisasi menjadi dentin reparatif.( Torabinejad,2015)

Salah satu yang berperan penting dalam dentinogenesis reparatif adalah *growth factor* yang bertindak sebagai regulasi beberapa fungsi sel seperti proliferasi, diferensiasi dan sintesis matriks. (Octiara, 2015)



*Growth factor* adalah grup protein yang dapat menginduksi proliferasi dan diferensiasi sel dengan berikatan pada reseptor permukaan sel. Berbagai jenis *Growth factor* yang dapat berperan dalam regenerasi kompleks pulpa, antara lain, *transforming Growth factor-B* (TGF- $\beta$ ), *bone morphogenic protein* (BMPs), *platelet derived growth factor* (PDGF). *Insulin growth like factor* (IGF), *fibroblast growth factor* (FGF). (Hargreaves, 2012;Octiara, 2015)

Tiga langkah penting untuk dentinogenesis reparatif adalah **(1) perekrutan sel progenitor**, migrasi sel progenitor kelokasi injuri untuk dentinogenesis reparative memerlukan kemotaksis. TGF-  $\beta$ 1 dikenal sebagai komotaksis untuk sel progenitor, makrofag, fibroblast, neutrophil, dan monosit. **(2) signalling diferensiasi odontoblast like cell**, setelah perekrutan sel progenitor kelokasi injuri, pemberian sinyal diferensiasi *odontoblast like cell* harus dicapai sebelum sekresi dentin referatif dapat dimulai. Kehadiran *growth factor*, khususnya TGF-  $\beta$ 1 dapat memberi sinyal diferensiasi. Pelepasan *growth factor* dapat timbul dari demineralisasi jaringan oleh asam bakteri selama proses karies, penggunaan bahan etsa, preparasi kavitas, dan prosedur restorasi, dan **(3) pengaturan ulang sekresi matriks**, umum terjadi pada dentinogenesis reaksioner, sedangkan dua langkah pertama membedakan dengan dentinogenesis reparative. (Hargreaves, 2012;Oktiara, 2015)



### **pulp capping**

Perawatan pulp capping adalah perawatan pulpa yang bertujuan agar jaringan pulpa dapat sembuh kembali. Lingkup perawatan ini pada gigi dengan karies dalam

namun jaringan pulpa masih sehat atau kerusakan jaringan keras gigi akibat cedera atau penyebab yang bersifat mekanik.(Grossman,1995)

Tindakan pulp capping pada lingkup kasus tersebut adalah : pulp capping indirect dan pulp capping direct.

- *Pulp capping indirect* dilakukan pada kasus gigi dengan karies dalam dengan diekskavasi secara bertahap, dan ditutup dengan pasta Kalsium Hidroksid. Ekskavasi ulang jaringan karies yang masih ada dilakukan 1 bulan kemudian menunggu jaringan pulpa melakukan proses regenerasi.
- *Pulp capping direct* dilakukan pada kasus gigi dengan jaringan pulpa sehat yang terbuka karena trauma. Jaringan pulpa yang terbuka dibersihkan dengan kapas steril dan ditutup dengan pasta Kalsium Hidroksid. Obat lain yang dapat digunakan adalah bahan MTA (*Mineral Trioxide Aggregate*). Tumpatan untuk menutup kavitas adalah glass ionomer cement.

Pada pulpa terbuka, vitalitas pulpa dapat dipertahankan melalui prosedur *direct pulp capping*. *Pulp capping* merupakan prosedur efektif untuk menginduksi terbentuknya dentin tersier. (Kitamura, 2011;Ricucci D, 2013)

Secara klinik, perawatan *direct pulp capping* dikatakan berhasil, bila : (1) pulpa tetap vital, (2) tidak ada rasa sakit, (3) respon pulpa normal terhadap tes sensitifitas termal dan elektrik. (ricucci, 2013)

penggunaan kalsium hidroksida dalam kedokteran gigi memegang peran penting dalam pengembangan pengobatan biologis untuk pulpa yang teparar, karena sifat anti inflamasi dan kemampuannya untuk merangsang pembentukan dentin reparative,



sehingga mampu meningkatkan tingkat keberhasilan prosedur klinis. Namun, kalsium tidak menyatu pada dentin dan larut seiring berjalannya waktu, sehingga memungkinkan terjadinya penetrasi bakteri jangka panjang sehingga saat ini terus dilakukan perkembangan bahan dan teknik yang lebih efisien. (Aminabadi, 2012)

## J. Ikan Haruan

Ikan haruan merupakan salah satu jenis ikan air tawar yang bernutrisi tinggi. Ikan ini hidup di regio tropis, seperti Asia dan Afrika. Ikan ini mudah ditemukan di perairan terbuka di Indonesia. Ikan haruan dengan spesies *Channa striata* yang memiliki kandungan protein dan mineral yang paling tinggi diantara spesies lainnya.( Firlianty ,*et.al*, 2013 ; Laila, *et.al*,2011)

### 1. **Klasifikasi Ikan haruan:** (Laila L,*et.al*, 2011)

Kingdom : Animalial  
Phylum : Chordate  
Class : Actinopterygii  
Ordo : Perciformes  
Famili : Channidae  
Genus : Channa  
Spesies : C. striata



## 2. Morfologi Ikan haruan

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



Gambar 2 : ikan haruan (*channa striata*)

## 3. Komposisi Ekstrak Ikan Haruan.

ekstrak Ikan Haruan mengandung senyawa-senyawa penting bagi proses sintesis jaringan, seperti albumin, mineral seng (Zn), tembaga (Cu), dan besi (Fe) serta asam lemak jenuh. Albumin, Zn, Cu, Fe, dan asam lemak berperan penting untuk dapat proses penyembuhan luka berfungsi sebagai antiinflamasi dan dapat proliferasi. Albumin merupakan protein darah yang mampu mengikat Zn



dan berfungsi sebagai alat angkut utama Zn dalam plasma darah. Zn merupakan mineral mikro yang penting dalam proses biologis tubuh. Zn berperan dalam meningkatkan proliferasi sel, proses epitelialisasi, dan kekuatan kolagen. Cu berperan penting dalam penyatuan kolagen dan elastin, bertanggung jawab untuk menjaga integritas membran myelin, pembentukan tulang, dan pembentukan jaringan ikat. Defisiensi Cu juga dapat menyebabkan penurunan respon kekebalan tubuh, serta gangguan fungsi dan aktivitas fagosit pada inflamasi. Fe berperan dalam pengiriman oksigen serta sintesis kolagen. Defisiensi Fe dan Zn akan mengakibatkan sirkulasi darah ke jaringan berkurang. Asam lemak tak jenuh yang terdapat pada Ikan Haruan berfungsi antiinflamasi meregulasi sintesis prostaglandin yang berperan sebagai vasodilator pembuluh darah sehingga mengatur infiltrasi dan aktivasi neutrofil pada proses inflamasi dan menginduksi penyembuhan luka. (Agustin,2016)

<b>Jenis zat gizi</b>	<b>Konsentrasi</b>
Protein (%)	70
Kadar albumin (%)	21
Mineral (mg)	
Kalsium (Ca)	121,91
Magnesium (Mg)	30,18
Zat besi (Fe)	0,63
Tembaga (Cu)	0,0025
Seng (Zn)	1,62
Mangan (Mn)	0,0025
Nikel (Ni)	0,0015
Cobal (Co)	0,0015
Selenium (Se)	36,52

2 Komposisi ekstrak ikan Haruan dalam 1 kapsul.(sumber : jurnal Gizi klinik Indonesia,2017)



## K. Albumin

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan terungkap bahwa ikan haruan memiliki kandungan albumin tertinggi dibandingkan ikan laut dan ikan air tawar lainnya seperti ikan patin dan ikan gurami. Albumin merupakan salah satu jenis protein penting yang diperlukan tubuh manusia setiap hari bahkan dalam proses penyembuhan luka. Ikan haruan memiliki potensi strategis serta kegunaan yang luas dalam industri pangan maupun farmasi. ( Listyanto, 2009)

Albumin merupakan salah satu protein plasma darah yang disintesa di hati dan berperan penting menjaga tekanan osmotik plasma, mengangkut molekul-molekul kecil melewati plasma maupun cairan ekstra sel serta mengikat obat-obatan. Selain itu, albumin dapat digunakan untuk mengatasi berbagai penyakit terutama yang disebabkan berkurangnya jumlah protein darah, seperti luka bakar, patah tulang, pasca operasi, dan infeksi paruparu. ( Listyanto, 2009)

Suprayitno (2008) menyatakan albumin ikan haruan memiliki kualitas jauh lebih baik dari albumin telur yang biasa digunakan dalam penyembuhan pasien pasca bedah. Ikan haruan sendiri, mengandung 6,2% albumin dan 0,001741% Zn dengan asam amino esensial yaitu treonin, valin, metionin, isoleusin, leusin, fenilalanin, lisin, histidin, dan arginin. Serta asam amino non-esensial meliputi asam aspartat, serin, asam glutamat, metionin, sistein, tiroksin, hidrosilisin, amonia, hidrosiprolin, dan prolin. Terkait kandungan albumin yang terdapat ada ikan haruan, diperoleh data bahwa kandungan



albumin ikan haruan jantan sebesar 6,7% lebih rendah dibanding ikan haruan betina yang memiliki kadar albumin 8,2%. ( Listyanto, 2009)

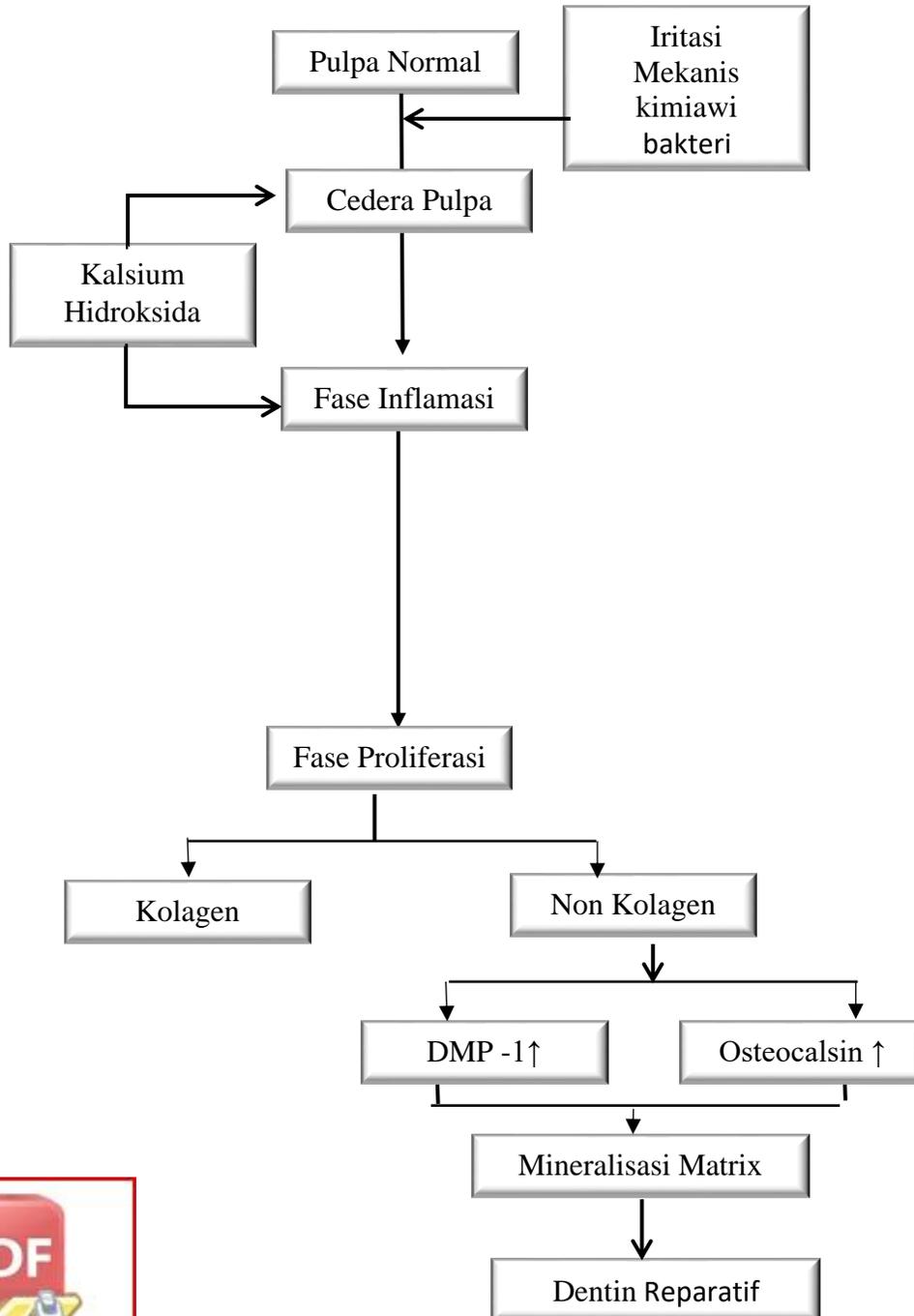
## L. Hidroksiapatite

Ikan haruan (*Channa striata*) mengandung komponen organik dan anorganik . Komponen anorganik ikan haruan diantaranya adalah kalsium dan fosfor. Kalsium yang terkandung dalam tulang ikan haruan berperan dalam pembentukan kristal apatit selama pembentukan tulang. Hydroxyapatite (HAp) ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ) di tulang ikan haruan adalah komponen utama atau mineral yang secara kimia dan fisik mirip dengan gigi dan tulang pada manusia.(Maulidah,2018)

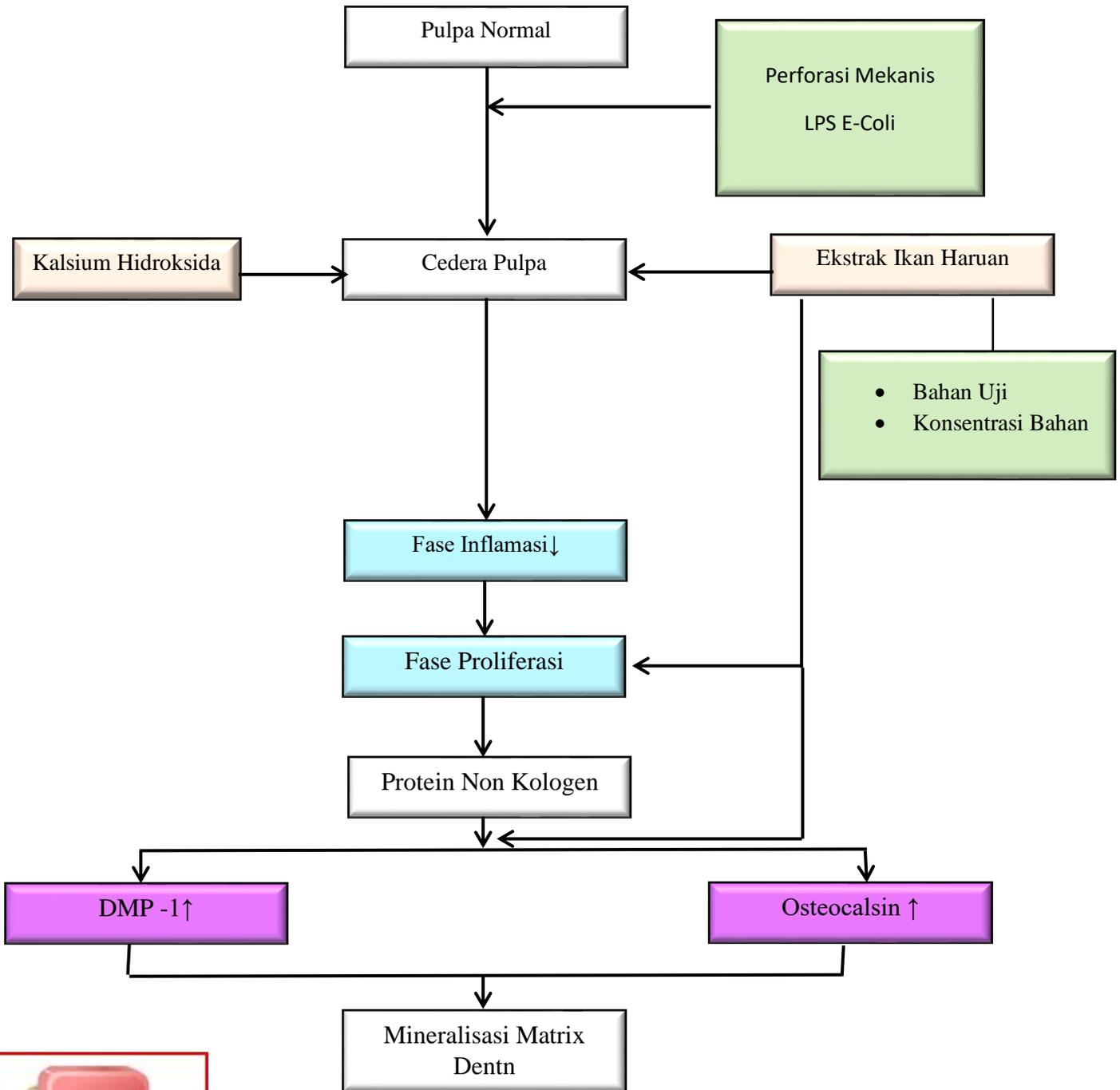
Hidroksiapatit dari tulang ikan adalah bahan anorganik alami yang biokompatibel terhadap jaringan hidup yang sehat. Menurut Mustafa et al (2015), hydroxyapatite dari bahan-bahan alami seperti tulang ikan memiliki aktivitas metabolik dan memberikan respon yang baik dibandingkan dengan hydroxyapatite sintetis. hydroxyapatite berukuran nano memiliki bioaktivitas yang baik, karena memiliki lebih besar luas permukaan, mampu meningkatkan proliferasi dan maturasi sel fibroblast, yang menyebabkan regenerasi jaringan juga dapat menstimulasi differensiasi stem cell menjadi odontoblas menjadi odontoblast-like cells untuk meningkatkan regenerasi dentin sehingga menghasilkan dentin reparatif. Odontoblas ini menginisiasi nuleasi ion untuk menginisiasi proses mineralisasi serta mengaktifkan mekanisme transport intramembran kalsium dan fosfat untuk mempertahankan keseimbangan ion intraseluler sehingga meningkatkan mineralisasi matriks dentin reparatif.(Kumala,2015)



## M. Kerangka Teori



## N. Kerangka Konsep



variabel Bebas

  : Variable Perantara



**:Variabel Kendali**

**: Variabel Terikat**

### **O. Hipotesis Penelitian**

Terjadi peningkatan ekspresi Dentin Matrix Protein -1 (DMP 1) dan *Osteocalcin* pada pulpa gigi tikus wistar (*Ratus novergicus*) yang mengalami inflamasi setelah aplikasi ekstrak ikan haruan (*Channas striata*).

