

**EKSPRESI IL-1 α DAN LEUKOSIT PMN PADA
PULPA GIGI TIKUS WISTAR YANG TERINFLAMASI SETELAH
APLIKASI EKSTRAK IKAN HARUAN (*Channa striata*)**

*Expression of IL-1 α and PMN Leukocyte Cells in Inflamed Dental Pulp of Wistar Rat
After Application of Haruan Fish(*Channa Striata*) Extract*

TESIS



NENNY ATHRIANA FARMA

J025171011

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS

PROGRAM STUDI KONSERVASI GIGI

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2020



**EKSPRESI IL-1 α DAN LEUKOSIT PMN PADA
PULPA GIGI TIKUS WISTAR YANG TERINFLAMASI SETELAH
APLIKASI EKSTRAK IKAN HARUAN (*Channa striata*)**

TESIS

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Profesi

Spesialis Bidang Ilmu Konservasi Gigi

Disusun dan Diajukan Oleh

NENNY ATHRIANA FARMA

J025 171 011

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS

PROGRAM STUDI KONSERVASI GIGI

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2020



PENGESAHAN TESIS

**EKSPRESI IL-1 α DAN LEUKOSIT PMN PADA PULPA GIGI TIKUS
YANG TERINFLAMASI SETELAH APLIKASI EKSTRAK IKAN HARUAN
(*Channa striata*)**

Disusun dan diajukan oleh :

Nenny Athriana Farma

J025 17 1011

Telah disetujui,

Makassar, 27 Januari 2020

Pembimbing I

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

Pembimbing II

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

Mengetahui,

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

atsir, Ph.D., Sp.KG(K)
18 199103 2 001

**Dekan Fakultas Kedokteran Gigi
Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Hasanuddin**

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

TELAH DIUJI OLEH PANITIA PENGUJI TESIS

Pada Tanggal 07 Januari 2020

PANITIA PENGUJI TESIS

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

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

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

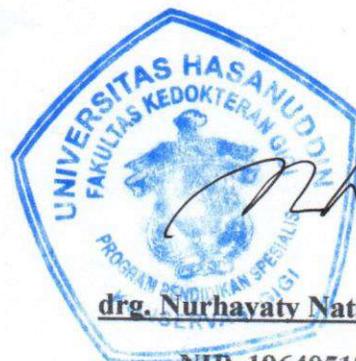
Dr. drg. Aries Chandra Trilaksana, Sp.KG(K)

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

Mengetahui,

Ketua Program Studi

Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Konservasi Gigi



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

NIP. 19640518 199103 2 001



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Nenny Athriana Farma

Nomor Induk Mahasiswa : J025171011

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 di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini merupakan hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 24 Januari 2020

Yang menyatakan,

Nenny Athriana Farma



KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Assalamualaikum warahmatullaahi Ta'ala wabarakatuh.

Dengan mengucapkan puji dan syukur kehadirat Allah SWT dan RasulNya, karena atas berkat, rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini dengan judul “Ekspresi IL-1 α dan leukosit PMN pada pulpa gigi tikus wistar yang terinflamasi setelah aplikasi ekstrak ikan haruan (*Channa striata*)”

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

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

dr. drg. Aries Chandra Trilaksana, Sp.KG (K) sebagai dosen dan penguji yang telah bersedia memberikan bimbingan, saran dan koreksi terhadap hasil penelitian ini.



6. **drg. Christine Anastasia Rovani, Sp.KG (K)** sebagai dosen dan penguji yang telah bersedia memberikan bimbingan, saran, dan koreksi terhadap hasil penelitian ini.
7. **Dr. drg. Maria Tanumihardja, M.DSc, Prof. Dr. drg. Ardo Sabir, M. Kes, Dr. drg. Hafsa Katu, M. Kes, Dr. drg. Indrya Kirana Mattulada, M.Kes dan drg.Noor Hikmah, Sp.KG** sebagai dosen yang selalu memberikan bimbingan dan masukan selama Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Konservasi Gigi.
8. Seluruh staf Laboratorium Biologi MIPA, Universitas Negeri Makassar yang telah banyak membantu dalam proses pembuatan ekstrak dan pengerjaan hewan coba.
9. **dr. M. Husni Cangara, Ph.D, Sp.PA, DFM**, yang telah sangat membantu dalam pembacaan hasil *slide* histologi sampel penelitian ini.
10. Seluruh staf Laboratorium Patologi Anatomi RS Universitas Hasanuddin, **Tati Mardiati** yang telah banyak membantu dalam proses pembuatan preparat histologi.
11. Teman seperjuangan penelitian **Mufliha Siri, Dyna Puspasari dan Bulkis Thahir**, suka dan duka penelitian ini dilalui Bersama.
12. Teman-teman residen Konservasi Gigi dan sahabat terkhusus angkatan 2017 (**Tirta Asprimi Angraeni, Arfina Sari Hamid, Nurwira, Taufik Amrullah, Muh. Yusran, Yennata Saputra dan Yakobus Yanni**).
13. Terkhusus kepada :
 - a. Suami tercinta, **Andi Mulki, ST** terima kasih atas segala doa, dukungan lahir dan bathin serta kesabaran selama penulis menuntut ilmu.
 - b. Ayah tercinta **Drs. Muh. Azis Parma** dan Ibu **Dra. Andi Noer Amal A.Rasyid** yang telah memberikan dukungan doa, moril maupun materil selama penulis menjalani proses pendidikan.



- c. Bapak mertua **H. A. Baso Salahuddin** dan Ibu mertua tercinta, **H. Andi Hatija**, terima kasih atas doa dan dukungan kepada Ananda selama ini.

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

Makassar, Januari 2020

Nenny Athriana Farma



ABSTRAK

Inflamasi gigi permanen yang terjadi pada cedera pulpa reversibel dapat dilakukan terapi *pulp capping* untuk mempertahankan pulpa tetap sehat. Kalsium hidroksida adalah bahan gold standard sebagai *capping agent*, akan tetapi memiliki kekurangan karena pH-nya yang tinggi. Ekstrak ikan haruan mengandung senyawa aktif seperti albumin, asam lemak tak jenuh, dan mineral penting yang berperan dalam proses inflamasi, sehingga diharapkan menjadi bahan alternatif pengganti kalsium hidroksida. Mengetahui efek aplikasi ekstrak ikan haruan terhadap jumlah sel leukosit PMN dan ekspresi IL-1 α pada pulpa gigi tikus Wistar yang terinflamasi. Sampel adalah 24 ekor tikus Wistar. Hewan coba dibagi menjadi 3 kelompok yaitu: kelompok kontrol negatif, kelompok perlakuan (aplikasi ekstrak ikan haruan), kelompok kontrol positif (aplikasi kalsium hidroksida) yang akan didekapitasi dalam periode waktu 12 dan 72 jam. Data dianalisis menggunakan uji Kruskal Wallis dan Chi-Square Terjadi penurunan jumlah sel leukosit PMN dan berkurangnya ekspresi IL-1 α dari *strong staining* ke *no staining* berdasarkan pemeriksaan histologi dan uji statistik ($p < 0,05$) dilihat pada waktu pengamatan 12 dan 72 jam untuk kelompok perlakuan. Ekstrak ikan haruan efektif mengurangi ekspresi IL-1 α dan infiltrasi leukosit PMN.

Kata Kunci: *Pulp capping*, ekstrak ikan haruan, sel leukosit PMN, IL-1 α



ABSTRACT

Inflammation of permanent teeth that occurs in reversible pulpitis, pulp capping therapy can be done to keep the pulp healthy. Calcium hydroxide is the gold standard material as a capping agent, but it has disadvantages due to its high pH. Haruan fish extract (*Channa striata*) contains active compositions such as albumin, unsaturated fatty acids, and important minerals that are needed in the inflammatory process, those can be considered as an alternative medicine to substitute calcium hydroxide. To determine the effect of the application of haruan fish extracts (*Channa striata*) on the number of PMN leukocyte cells and the expression of IL-1 α in the inflamed dental pulp of Wistar rat. Samples were 24 Wistar rats. Experimental animals were divided into 3 groups: negative control group, treatment group (application of haruan fish extract), positive control group (application of calcium hydroxide) to be decapitated in a period of 12 and 72 hours. Data were analyzed using the Kruskal Wallis and Chi-Square test. There was a decreased in the number of PMN leukocyte cells and weaken expression of IL-1 α expression from strong staining to no staining on histological examination and statistical tests ($p < 0.05$) according to observation time 12 and 72 hours in the treatment group. Haruan fish extract is effective in reducing IL-1 α expression and PMN leukocyte infiltration.

Keyword: Pulp capping, haruan fish extract, PMN leukocyte cells, IL-1 α



DAFTAR ISI

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang 1

1.2 Rumusan Masalah 3

1.3 Tujuan penelitian 4

1.4 Manfaat Penelitian 5

1.5 BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Jaringan Pulpa gigi 6

2.2 Fungsi Pulpa 8

2.3 Inflamasi Akut Pulpa 9

2.3.1. Tahap Vaskular Inflamasi Akut 10

2.3.2. Tahap Seluler Inflamasi Akut 10

2.3.3. Hasil Inflamasi Akut 12

2.4. Immunitas *Inate* 13

2.4.1. PMN Leukosit 17

2.4.2. IL1- α 19

2.5. Pulpitis Reversible 22

2.7. Kalsium Hidroksida 25

Haruan 26



2.8.1. Klasifikasi Ikan Haruan.....	26
2.8.2. Morfologi Ikan Haruan	26
2.8.2. Kandungan Ikan Haruan	28
BAB III KERANGKA TEORI DAN KONSEP	
3.1 Kerangka Teori	30
3.2 Kerangka Konsep.....	31
3.3 Hipotesis Penelitian	32
BAB IV METODE PENELITIAN	
4.1 Jenis Penelitian.....	33
4.2 Desain Penelitian	33
4.3 Waktu dan Lokasi Penelitian	33
4.4 Populasi dan Sampel Penelitian	34
4.5 Bahan dan Alat Penelitian.....	34
4.6 Prosedur Penelitian	38
4.7 Variabel dan Defenisi Operasional	47
4.8 Pengolahan dan Analisis Data.....	48
4.9 Alur Penelitian	49
BAB V HASIL PENELITIAN.....	50
BAB VI PEMBAHASAN.....	58



BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN.....	65
7.1 Kesimpulan	65
7.2 Saran	65
DAFTAR PUSTAKA	66
LAMPIRAN.....	70



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Komponen inflamasi akut	12
Gambar 2.2 Imunitas inate dan adaptif	16
Gambar 2.3 Morfologi leukosit PMN	17
Gambar 2.4 Migrasi leukosit PMN	19
Gambar 2.5 Ikan haruan (<i>Channa striata</i>)	27
Gambar 5.1 Pengamatan histologi infiltrasi leukosit PMN	51
Gambar 5.2 Pengamatan histologi ekspresi IL-1 α	52
Gambar 5.3 Diagram penurunan leukosit PMN berdasarkan waktu pengamatan 12 jam dan 24 jam.....	54
Gambar 5.4 Diagram penurunan ekspresi IL-1 α berdasarkan waktu pengamatan 12 jam dan 24 jam.....	56



DAFTAR TABEL

Tabel 5.2.1 Rerata jumlah leukosit PMN antar kelompok berdasarkan waktu pengamatan.....	53
Tabel 5.2.2 Ekspresi IL-1 α antar kelompok berdasarkan waktu pengamatan.....	55



DAFTAR LAMPIRAN

1. Dokumentasi Penelitian
2. Surat Rekomendasi Persetujuan Komisi Etik





BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Inflamasi adalah respon pertahanan tubuh secara lokal dan sistemik pada jaringan, yang merupakan respon fisiologis tubuh terhadap iritan dan faktor eksternal (Trowbridge and Emling, 1997; Wahid and Miskad, 2016). Pulpitis adalah inflamasi pulpa sebagai reaksi jaringan ikat vaskuler terhadap iritan. Inflamasi ini merupakan proses kompleks yang melibatkan reaksi neurovaskuler sebagai komponen kunci dari fenomena neurogenik, dimana jaringan pulpa memiliki reaksi pertahanan terhadap iritan mekanik, termal, kimia, atau bakteri (Simon, 2009). Pulpa yang terpapar iritan apabila tidak dilakukan penanganan, dapat menyebabkan inflamasi pulpa bertambah parah yang pada akhirnya dapat menyebabkan kematian pulpa (Caviedes and Bucheli, 2006).

Fase inflamasi berlangsung pada 24 jam pertama sampai 72 jam dengan ditandai adanya aktifitas selular. Salah satu aktivitas selular tersebut adalah pergerakan leukosit PMN yang meningkat pada 24-48 jam dan menurun setelah 72 jam (Agustin *et al*, 2016). Leukosit PMN adalah leukosit pertama yang muncul dari pembuluh darah dalam jumlah banyak dan bergerak cepat menuju daerah yang cedera

dge and Emling, 1997).



Pada reaksi inflamasi terjadi proses hantaran sinyal yang berkesinambungan dan pelepasan berbagai mediator yang mendukung hantaran sinyal tersebut, diantaranya adalah sitokin interleukin-1 (IL-1) (Sudiana, 2017). Salah satu kelompok IL-1 yang berperan sebagai mediator inflamasi adalah IL-1 α yang bersifat agonis menimbulkan respons inflamasi (Akagi, 1999).

Pada kasus pulpa vital, munculnya infeksi hanya terbatas pada bagian pulpa koronal yang terekspos pada kavitas rongga mulut (Nugroho, 2016). Inflamasi gigi permanen yang mengalami cedera pulpa reversibel dapat dilakukan perawatan *pulp capping* untuk mempertahankan pulpa tetap sehat. (Hargreaves and Louis 2016; Zakaria, 2016). Akan tetapi kondisi inflamasi setelah pemberian *capping agent* tidak dapat diprediksi pada jaringan di bawahnya dan hal ini mempengaruhi keberhasilan klinis jangka panjang (Ashraf et al, 2015). Inflamasi kronis pada jaringan pulpa gigi dapat mengakibatkan terjadinya respon pulpa degeneratif atau nekrosis pulpa. Untuk mencegah komplikasi ini, perlu digunakan bahan antiinflamasi pada pulpa gigi permanen yang terekspos dan telah erupsi sempurna (Louwakul and Veera, 2012).

Saat ini, bahan kalsium hidroksida telah digunakan sebagai bahan *gold standard* untuk perawatan konservatif pada pulpa gigi yang cedera karena memiliki kemampuan terapeutik dan biologis (Gala et al, 2008). Keberhasilan kalsium hidroksida sebagai *capping agent* berkaitan dengan sifat alkalinya sebagai faktor pada penyembuhan pulpa. Namun pH yang tinggi pada kalsium hidroksida menyebabkan inflamasi kronis dan nekrosis sel secara *in-vivo* (Jahromi et al,



2014; Hargreaves and Louis, 2016;). Kalsium hidroksida memiliki toksisitas yang sangat tinggi terhadap sel, kurangnya kemampuan adesi, sehingga dapat terjadi *mikroleakage* yang menyebabkan ketidakmampuan dalam menekan terjadinya inflamasi (Jahromi *et al* 2014; Ghoddussi *et al*, 2014; Akhlaghi and Khademi, 2015; Hargreaves and Louis, 2016; Kenneth and Louis, 2016)). Hal ini menjadi pertimbangan penulis untuk menemukan alternatif bahan alam yang efektif menurunkan inflamasi pada pulpa dengan efek samping yang minimal.

Salah satu bahan alam yang potensial digunakan adalah ikan haruan. Ikan haruan (*Channa striata*) memiliki efek antiinflamasi dan kemampuan mempercepat penyembuhan luka (Shafri and Manan, 2012). Ikan haruan mengandung senyawa penting seperti albumin, asam lemak tak jenuh, dan asam amino serta beberapa mineral penting yang memiliki fungsi sebagai antiinflamasi, akan tetapi pemanfaatannya belum optimal di masyarakat. Berdasarkan hal ini, penulis ingin mengetahui efektivitas ekstrak ikan haruan (*Channa striata*) terhadap sel inflamasi leukosit PMN dan IL-1 α pada pulpa gigi tikus Wistar.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah yang telah diuraikan, maka dirumuskan

sebagai berikut:



1. Apakah ada efek antiinflamasi ekstrak ikan haruan (*Channa striata*) konsentrasi 100% pada pulpa gigi tikus Wistar yang terinflamasi setelah 12 jam dan 72 jam?
2. Apakah ada perbedaan efek antiinflamasi kalsium hidroksida dengan ekstrak ikan haruan (*Channa striata*) konsentrasi 100% pada pulpa gigi tikus Wistar yang terinflamasi setelah 12 jam dan 72 jam?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui efek antiinflamasi ekstrak ikan haruan (*Channa striata*) konsentrasi 100% pada pulpa gigi tikus Wistar yang terinflamasi setelah 12 jam dan 72 jam

2. Tujuan Khusus

Mengetahui perubahan ekspresi IL-1 α dan leukosit PMN setelah aplikasi kalsium hidroksida dengan ekstrak ikan haruan (*Channa striata*) konsentrasi 100% terhadap pulpa gigi tikus Wistar yang terinflamasi pada 12 jam dan 72 jam.



D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat ilmu pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pengembangan bahan kedokteran gigi yang berasal dari bahan alami dalam menurunkan inflamasi pulpa reversibel.

2. Manfaat terhadap profesi dokter gigi sebagai klinisi

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi bagi dokter gigi dan dokter gigi spesialis konservasi pada khususnya agar dapat mempertimbangkan ekstrak ikan haruan sebagai bahan alternatif obat antiinflamasi pada pulpa.

3. Manfaat terhadap masyarakat

- a. Penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pelayanan kesehatan gigi pada masyarakat menggunakan bahan alami yang mudah didapat, dengan harga terjangkau.
- b. Memberi pengetahuan kepada masyarakat mengenai manfaat ekstrak ikan haruan terhadap inflamasi pulpa.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Jaringan Pulpa

Jaringan pulpa merupakan jaringan ikat yang berasal dari jaringan mesenkim, mirip dengan jaringan ikat lainnya di dalam tubuh tetapi memiliki karakteristik khusus (Okiji, 2012). Jaringan pulpa mengandung pembuluh darah, limfe dan saraf yang terletak dalam ruang pulpa yang dikelilingi oleh jaringan mineralisasi yang keras atau *low compliance environment*. Pulpa merupakan organ yang unik, karena merupakan organ khusus dalam tubuh manusia (Okiji, 2012; Ashref *et al*, 2015). Oleh sebab dibatasi oleh dinding dentin yang rigid dan kurangnya sirkulasi kolateral sehingga menyebabkan perubahan volume di dalam ruang pulpa (seperti inflamasi) yang sangat terbatas (Gulavibala, 2014).

Secara histologi pulpa dibagi 2 daerah berdasarkan perbedaan morfologinya :

- 1) Pulpa zona perifer, berlokasi di bagian perifer dan berdekatan dengan dentin serta terdapat deretan sel odontoblas. Di bagian tengah adalah lapisan subodontoblas atau disebut zona bebas sel. Pada daerah ini terdapat pleksus kapiler dan serabut saraf kecil.
- 2) Pulpa zona sentral, berlokasi di bawah zona bebas sel yang merupakan bagian utama pulpa. Daerah ini disebut juga zona kaya sel, karena terdapat pembuluh darah, saraf, sel fibroblas dan komponen ekstraseluler. (Hargreaves, 2012; Ricucci ,



Odontoblas adalah sel utama dari kompleks dentin-pulpa. Odontoblas adalah sel utama dari kompleks dentin-pulpa. Odontoblas adalah sel utama dari kompleks dentin-pulpa, tersusun sebagai suatu lapisan sel (lapisan odontoblas) di perbatasan antara dentin dan pulpa. Odontoblas merupakan bagian dari dentin maupun pulpa karena badan sel berada pada ruang pulpa dan proses sitoplasmik meluas ke dalam tubulus dentin pada bagian dentin yang bermineral (Ricucci, 2013; Siquera and Rocas, 2013). Sel lain yang terdapat dalam pulpa meliputi: fibroblast, sel punca mesenkim yang belum terdiferensiasi, dan berbagai sel imun (makrofag, sel dendritik, limfosit). Fibroblas adalah sel yang paling banyak di dalam pulpa. Sel punca mesenkim yang belum terdiferensiasi terdapat di seluruh jaringan pulpa, dan lebih banyak terdapat di area inti pulpa. Sel tersebut memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi *odontoblast-like cells* (Okiji, 2012; Siquera and Rocas, 2013).

Kebanyakan pembuluh darah pada pulpa adalah arteri, kapiler, dan vena (Modulto, 2012). Pembuluh darah dan saraf masuk ke pulpa melalui foramen apikal kemudian bercabang ke koronal. Vaskularisasi paling banyak terdapat di daerah subodontoblastik, sebagian kapiler masuk ke lapisan odontoblas. Saraf sensoris dan simpatis jaringan pulpa cenderung mengikuti pembuluh darah di percabangannya. Kemudian membentuk jaringan kaya-terminal saraf di regio subodontoblastik dan ruang periodontoblastik tubulus dentinalis yang melebar 0,1 mm ke dalam dentin

Sebagian besar saraf ini adalah saraf sensoris yang sangat banyak terletak di bagian tanduk pulpa (Paakonon, 2009).



2.2 Fungsi Pulpa

Pulpa merupakan organ yang unik, karena merupakan organ khusus dalam tubuh manusia yang mempunyai 4 fungsi, yaitu : (Siquera, 2013; Torabinejad, 2015; Heymann, 2013; Trilaksana, 2015)

a. **Formatif:** pulpa bertanggung jawab pada proses dentinogenesis, b. **Sensitivitas:** Melalui sistem saraf, pulpa memancarkan sensori yang diperantarai oleh enamel dan dentin ke pusat saraf yang lebih tinggi. Stimuli ini pada umumnya diungkapkan secara klinis sebagai nyeri. persarafan sensoris pulpa bertindak sebagai “sistem peringatan” yang efektif. Misalnya, rasa nyeri tidak akan dialami pada gigi yang tidak memiliki pulpa sehingga terjadi kerusakan besar pada struktur gigi dan mempengaruhi jaringan periapiks, c. **Nutrisi:** vaskularisasi pulpa menyuplai oksigen dan nutrien, yang penting untuk pembentukan dentin dan kelangsungan hidup pulpa itu sendiri. Melalui tubulus dentinalis, pulpa memasok nutrien dan air yang sangat diperlukan bagi pembentukan dentin, d. **Pertahanan:** jaringan pulpa dapat mempertahankan diri terhadap infeksi bakteri dengan memproduksi dentin sklerotik atau tersier dan meningkatkan respons imun. Gigi dengan pulpa vital jauh lebih tahan terhadap infeksi mikroba dan tidak berkembang menjadi periodontitis periapikal. Sehingga, mempertahankan pulpa dalam keadaan vital dapat dianggap sebagai cara terbaik untuk mencegah terjadinya periodontitis periapikal.



2.3 Inflamasi Pulpa

Inflamasi adalah respon jaringan vital terhadap cedera (Braun *et al*, 2014). Konsep inflamasi telah berkembang sejak ditemukannya sel-sel pada abad ke-19 (Miskad, 2016). Inflamasi pada jaringan pulpa dikenal juga sebagai pulpitis. Penyebab terjadinya inflamasi pulpa adalah agen infeksi, benda asing, cedera sel misalnya toksin bakteri, prosedur restorative, fraktur gigi atau atrisi (Fouad, 2012; Sang *et al*, 2015; Hargreaves and Louis, 2016; Sabir, 2016)

Inflamasi terjadi dengan melarutkan, merusak, dan menetralkan agen-agen seperti, mikroba dan toksin. Kemudian proses selanjutnya perbaikan daerah cedera. Tanpa inflamasi, infeksi tidak akan bisa dicegah dan cedera tidak akan sembuh. Inflamasi dikategorikan menjadi inflamasi akut dan inflamasi kronik. Inflamasi akut menunjukkan respons yang tiba-tiba dengan durasi pendek, dengan demikian inflamasi akut dihubungkan dengan cedera dadakan (Trowbridge and Emling, 1993). Inflamasi akut terjadi dalam waktu singkat, yaitu hitungan menit, jam, atau hari dan ditandai adanya infiltrasi sel leukosit polimorfonuklear (PMN). Inflamasi akut dapat berkembang menjadi suatu inflamasi kronis bila agen penyebab terjadinya cedera masih ada (Trowbride and Emling 1993). Inflamasi kronik terjadi dalam waktu yang lebih lama daripada inflamasi akut, yaitu hitungan hari, minggu, bulan, bahkan tahun dan terdiri dari sel mononuklear, seperti limfosit, sel plasma, dan makrofag (Sloan

lahon, 2000; Kumar *et al*, 2013)



2.3.1 Tahap Vaskular Inflamasi Akut

Pada inflamasi akut, terjadi vasodilatasi pembuluh darah dan permeabilitas vaskuler meningkat akibat aktivitas mediator inflamasi. Ketika terjadi cedera, pembuluh darah mengalami vasokonstriksi selama beberapa detik, kemudian terjadi vasodilatasi. Pelebaran pembuluh darah mengakibatkan volume aliran darah meningkat. Peningkatan permeabilitas vaskuler terjadi akibat aktivitas mediator inflamasi yang dilepas ketika terjadi kerusakan jaringan. Peningkatan permeabilitas vaskuler ini menyebabkan perpindahan protein plasma dan sel-sel tertentu (eksudat) menuju ruang interstisial (ekstravaskuler). Akibat protein plasma keluar dari pembuluh darah, maka tekanan osmotik koloid darah menurun dan sebaliknya tekanan osmotik cairan di ruang interstisial meningkat. Hal ini mengakibatkan makin banyak cairan yang meninggalkan pembuluh darah dan berakumulasi pada ruang interstisial sehingga terjadi edema (Mitchel and Cotran, 2003; Corwin and Elizabeth, 2008; Kumar, 2013).

2.3.2. Tahap Seluler Inflamasi Akut

Tahap seluler merupakan tahap dimana leukosit keluar dari mikrosirkulasi menuju jaringan extravaskuler dan terakumulasi pada lokasi cedera. Perpindahan leukosit yang terdiri dari leukosit PMN dan monosit ke daerah cedera disebabkan vasodilatasi pembuluh darah karena adanya sel mast yang melepaskan histamin. Leukosit PMN merupakan sel yang pertama kali tiba sebagai respon imun awal pada inflamasi akut (Mitchel and Cotran, 2003; Kumar, 2013). Sel leukosit PMN



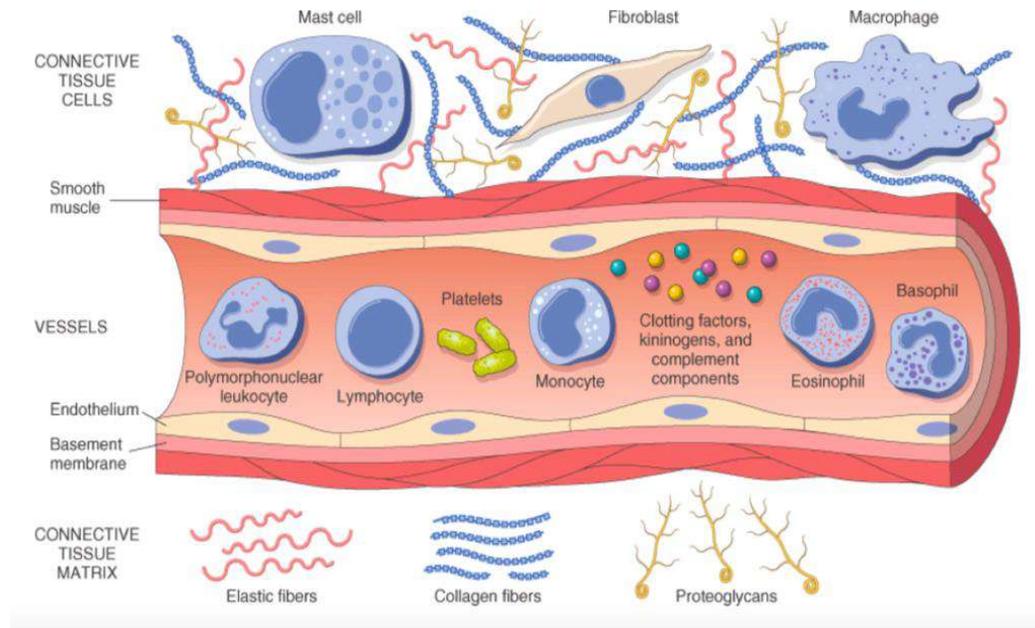
dapat mengeliminasi mikroba dan sel yang mati melalui proses fagositosis maupun dengan cara melepaskan radikal bebas yang kemudian diikuti dengan penghancuran sel leukosit PMN. Sel leukosit PMN melakukan proses marginasi, adhesi, dan migrasi sebelum siap untuk fungsi fagositosis (Mitchel and Cotran, 2003; Kumar, 2013).

Inflamasi akut melibatkan respon pembuluh darah, sel-sel pertahanan, dan matriks ekstraseluler. Perubahan vaskuler seperti vasodilatasi dipicu oleh mediator-mediator kimia yang muncul sebagai respon terhadap iritan bakteri dan cedera pada jaringan, seperti histamin, prostaglandin, leukotriene, enzim lisosom, matriks metalloproteinase, metabolit oksigen, *platelet activating factor*, *nitric oxide*, neuropeptide, sitokin, dan kemokin. Komponen seluler seperti leukosit PMN, monosit/makrofag, sel mast, platelet, endothelium, fibroblas, osteoblas, dan epitelium, yang diaktivasi atau dihasilkan oleh sel, kebanyakan mediator-mediator ini memiliki usia yang pendek. (Sequira, 2016). Sel-sel yang terlibat ini saling memicu untuk memerankan fungsi masing-masing dengan menggunakan sitokin atau protein lain sebagai media komunikasi sehingga disebut mediator inflamasi. (Trilaksana, 2015; Miskad, 2016)

Inflamasi akut melibatkan sebagian protein yang di sekresikan oleh liver ke dalam plasma darah dan merupakan hasil dari aksi IL-1, IL-6, dan TNF- α pada . (Sequira, 2016). Peningkatan permeabilitas vaskuler menyebabkan celah sel-sel endotel. (Vinay *et al*, 2007; Golberg *et al*, 2015). Inflamasi pulpa



ditandai dengan adanya infiltrasi sel menyebabkan terjadinya peradangan pada pulpa gigi atau pulpitis melibatkan sel endotel pembuluh darah, neutrofil, makrofag, sel mast, dan sebagainya.



Gambar 2.1 Komponen inflamasi akut

2.3.3. Hasil Inflamasi Akut

Hasil dari proses inflamasi akut termodivikasi secara alami dan tergantung intensitas kerusakan, namun pengaruh lokasi dan jaringan, serta kebiasaan host juga memberi pengaruh sangat besar. Hasil akhir inflamasi akut umumnya sebagai berikut:

(Kumar *et al*, 2013)

kan jaringan ke fungsi normal

Apabila kerusakan terbatas atau hanya terjadi dalam waktu yang singkat, ada atau hanya sedikit terjadi kerusakan jaringan, dan jaringan mampu



menggantikan sel-sel yang rusak, maka jaringan secara histologis dan fungsional akan kembali normal. Pembersihan agen penyebab kerusakan dan pembersihan mediator inflamasi juga dapat menghasilkan perbaikan jaringan.

b. Berlanjut menjadi inflamasi kronis

Terjadi jika agen pencedera pada inflaasi akut tidak segera dihilangkan. Inflmasi kronis juga dapat terjadi jika terdapat infeksi virus, infeksi kronis, serta adanya penyakit autoimun. Perkembangan lebih lanjut dari inflamasi kronis adalah terbentuknya jaringan fibrosis.

c. Terbentuknya jaringan parut atau fibrosis

Merupakan tipe perbaikan yang terjadi setelah adanya kerusakan substansi jaringan (seperti abses) atau apabila inflamasi terjadi pada jaringan yang tiddak mengalami regenerasi dimana jaringan yang akan mengalami kerusakan kan diisi oleh jaringan ikat. Deposisi jaringan ikat yang berlebih pada suatu organ sebagai upaya perbaikan kerusakan jaringan atau hasil dari inflamasi kronis akan menghasilkan jaringan fibrosis.

2.4 Imunitas Inate

Pertahanan terhadap penyebab inflamasi dimediasi oleh reaksi awal imunitas *inate* dan selanjutnya direspon oleh imunitas adaptif. Imuntas inate (biasanya disebut

alami atau native) merupakan pertahanan utama dengan mekanisme in seluler dan biokimiawi yang telah ada sebelum terjadi infeksi. (Abul *et al*,



2015). Komponen imunitas inate dalam merespon inflamasi dapat berlangsung karena peranan berbagai faktor seperti: sel-sel inflamasi (neutrophil, makrofag, limfosit), pembuluh darah, dan mediator inflamasi. (Raphel and David, 2012; Abul *et al*, 2015; Wahid and Miskad, 2016).

Leukosit PMN dan makrofag merupakan bagian penting pada sistem imunitas inate, merupakan sel fagosit dan dianggap sebagai pertahanan awal terhadap patogen. Sel-sel ini dapat masuk melalui lubang-lubang kecil pembuluh darah, proses ini disebut diapedesis, yang memungkinkan mereka dapat mencapai daerah infeksi dengan mudah, Ketika jaringan mengalami kerusakan, akan terjadi reaksi inflamasi pada daerah ini. Hal ini disebabkan substansi kimiawi yang dihasilkan oleh iritan ke jaringan dan pembuluh darah di sekitarnya. Substansi kimiawi ini disebut kemotaksis, yang dianggap sebagai reaksi signifikan utama pada tindakan pertahanan terhadap patogen. Kedua jenis sel ini dapat memfagositosis patogen. (Abul *et al*, 2015; Michael, 2015).

Inflamasi merupakan proses pergerakan leukosit dan protein plasma darah, yang kemudian berakumulasi pada jaringan, dan diaktivasi untuk melawan penyebab inflamasi. Leukosit yang terdapat pada inflamasi adalah sel fagosit, leukosit PMN (yang mempunyai usia singkat pada jaringan) dan monosit (yang akan berkembang menjadi makrofag pada jaringan). Reaksi ini melibatkan sitokin-sitokin yang

di oleh sel dendrit, makrofag, dan sel lain selama reaksi imunitas inate. (Abul
5)



Pada pulpa normal, beberapa sel inflamasi biasanya terdapat pada lumen pembuluh darah. Hal ini bukanlah suatu kondisi patologis, seperti leukosit secara normal berada pada sirkulasi darah, sedangkan adanya akumulasi sel inflamasi pada daerah ekstrasvaskular pulpa merupakan tanda patologis, mengindikasikan adanya inflamasi. (Sabir, 2016). Sel dan molekul pertahanan tubuh normalnya bersirkulasi di dalam darah, dan reaksi inflamasi ditujukan untuk membawa ke daerah infeksi atau cedera pada jaringan. Beberapa sel dan molekul berperan penting dalam inflamasi. Antara lain, leukosit darah dan protein plasma, sel-sel dinding vaskuler, serta sel dan matriks ekstraseluler jaringan ikat sekitarnya. (Vinay *et al*, 2007)

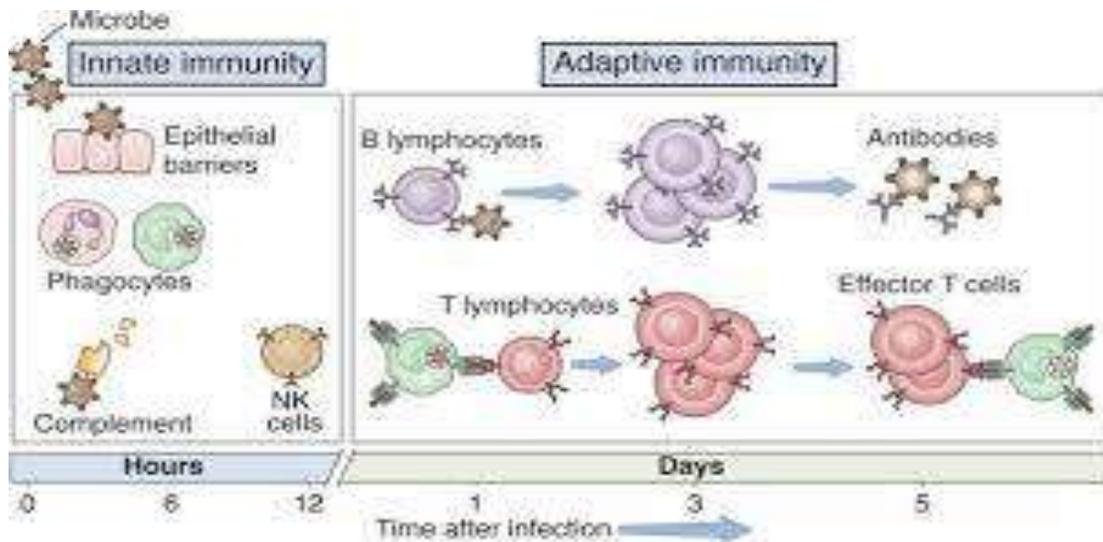
Kontraksi sel endotel yang membentuk celah interseluler dalam venule post-kapiler adalah penyebab peningkatan permeabilitas vaskuler yang paling umum. Ini merupakan proses reversibel yang dipicu oleh histamin, bradikinin, leukotrien, dan mediator-mediator kimia lainnya. Kontraksi sel endotel terjadi dengan cepat pasca perlekatan mediator-mediator dengan reseptor spesifiknya, yang umumnya berumur pendek selama 15-30 menit, dan disebut *immediate transient response*. Retraksi sel-sel endotel yang lambat dan lebih lama, akibat perubahan sitoskeleton, dapat dipicu oleh beberapa sitokin, seperti interleukin-1 α (IL-1 α). Reaksi ini membutuhkan waktu 4-6 jam pasca rangsangan awal dan bisa berlangsung selama 24 jam atau lebih. Perluasan endotel mengakibatkan kebocoran vaskuler. (Vinay *et al*, 2007; Golberg

5; Sabir, 2016



Tabel 1. Komponen immunitas inate pulpa (Hahn dan Liewehr, 2007)

Cairan dentin dan immunoglobulin
Odontoblas
Neuropeptida dan inflamasi neurogenic
Sel-sel imun inate (bukan spesifik Ag)
Limfosit: sel NK, sel T
DC immature, DC pulpa
Monosit dan makrofag
Inate sitokin
Kemokin

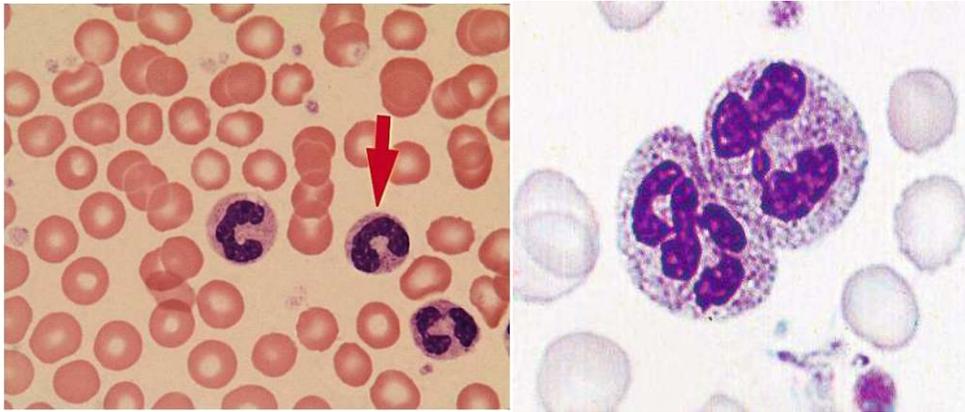


Gambar 2.2 Imunitas inate dan imunitas adaptif

(Abul, Andrew and Shiv. 2015)



2.4.1 Sel Leukosit PMN



Gambar 2.3. Morfologi Leukosit PMN

(Bain, 2006)

Leukosit PMN secara efektif melawan infeksi bakteri dan jamur, dan merupakan fagosit yang motil yang dapat berpindah menemukan targetnya. Pada inflamasi akut, sel ini adalah yang leukosit pertama yang berada di dalam pembuluh darah dalam jumlah yang cukup banyak. (Trowbridge and Emling, 1993). Leukosit PMN memegang peranan penting dalam pengendalian awal infeksi akut bakteri dengan cara membunuh bakteri patogen dengan kekutan penuh mekanisme oksidatif dan nonoksidatif dan melalui produksi sitokin dan kemokin inflamasi dan imunoregulator seperti *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α), interleukin-1 (IL-1), dan enzim proteolitik. Molekul-molekul ini adalah pencetus terbentuknya dan

Leukosit PMN dan makrofag di daerah infeksi, yang merupakan langkah awal inflamasi.



Leukosit PMN merupakan populasi yang paling banyak terdapat pada sirkulasi sel darah putih sekitar 40-70%, memediasi fase awal reaksi inflamasi dan sel fagosit yang paling cepat berada di daerah inflamasi (90 menit setelah jejas). Leukosit merupakan bagian penting dalam imunitas *inate*. (Abul *et al*, 2015; Wahid and Miskad, 2016).

Leukosit PMN dapat dikenali melalui pewarnaan pada hematoxylin dan eosin (H&E) pada preparat histologi atau sitologi. Pada pewarnaan leukosit PMN berwarna merah muda, berbentuk sel spherical dengan diameter 12 hingga 15 μm dengan berbagai proyeksi membran. Inti dari leukosit PMN tersegmentasi menjadi 3-5 lobus terhubung, sehingga disebut leukosit polimorfonuklear .

Karakteristik dan fungsi sel leukosit PMN:

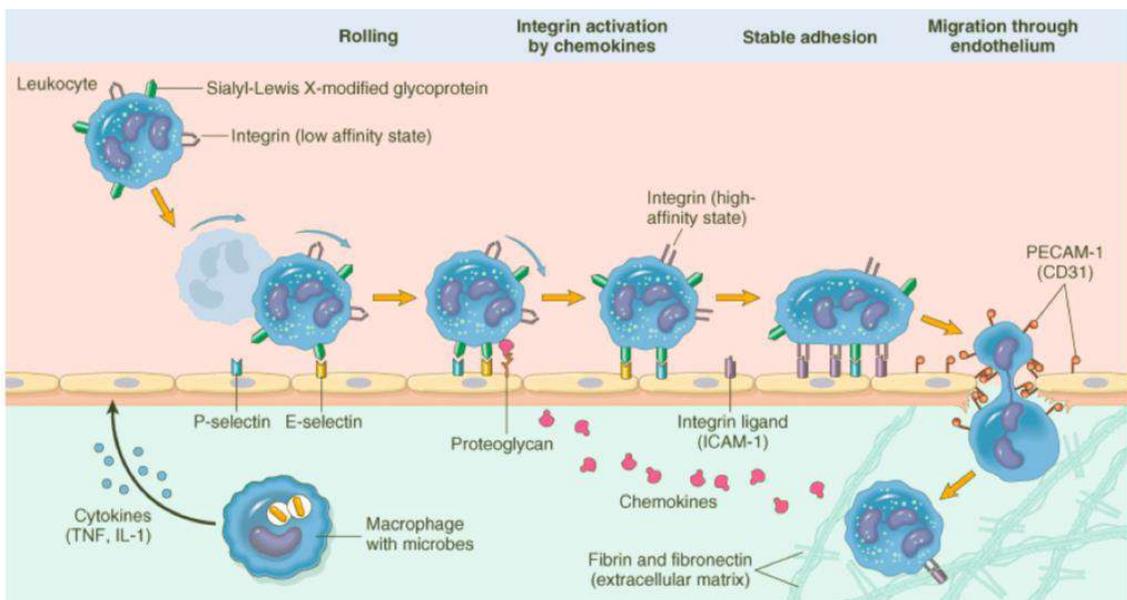
- a. Dominan pada radang akut
- b. Memfagositosis mikroorganisme dan debris jaringan
- c. Memediasi jaringan yang mengalami jejas. (Raphel and David, 2015)

Kemampuan dari sel leukosit PMN adalah sebagai berikut (Trowbridge and Emling, 1993):

- a. Marginasi (masuk ke dalam dinding pembuluh darah)
- b. Adesi (melekat pada permukaan endothelial)
- c. Emigrasi (meninggalkan aliran darah)
- d. Kemotaksis (pindah ke arah target)



- e. Opsonisasi (mengenal dan megikat target)
- f. Fagositosis (menelan target)
- g. Pembunuh (membunuh target)
- h. Mencerna target.



Gambar 2.4. Migrasi leukosit PMN

(Kumar, Abbas, and Fausto 2004)

2.4.2 IL1- α

Interleukin-1 (IL-1) adalah mediator utama pada immunitas inate dan inflamasi (Garlanda *et al*, 2013). Interleukin-1 merupakan salah satu sitokin mayor

inflamasi, menimbulkan demam, sintesis protein dan melepaskan leukosit PMN

terhadap inflamasi akut bersama dengan sitokin lainnya (Um *et al*, 2011).



Interleukin-1 mempengaruhi seluruh sel dan organ dan merupakan mediator pathogen mayor pada autoinflamasi, autoimun, infeksi, dan penyakit degeneratif (Dinarello, 2009; Sims and Smith, 2010; Gabay *et al*, 2010; Dinarello *et al*, 2012;).

Interleukin-1 (IL-1) adalah sebutan bagi beberapa polipeptida sitokin IL-1 α , IL-1 β dan IL-1Ra, yang memainkan peran penting dalam regulasi sistem kekebalan dan respon inflamasi. Interleukin-1 alfa (IL-1 α) juga dikenal sebagai hematopoietin-1, adalah salah satu sitokin anggota interleukin 1 pada manusia yang dikodekan oleh gen IL1A. IL-1 α secara berurutan berperan sebagai prekursor bioaktif dalam sejumlah besar sel (Roering *et al*, 2017).

Interleukin-1 Alpha (IL-1 α) dipercaya dapat membelah menjadi sel dewasa dengan bantuan *calcium dependent protease*. Interleukin-1 Alpha (IL-1 α) juga berperan sebagai alarm dan dapat diproses dan dilepas pada tahap kematian sel. Reaksi IL-1 α telah diketahui sebagai mediator awal respon inflamasi yang muncul setelah cedera atau nekrosis jaringan. (England *et al*, 2014). Interleukin-1 α diproduksi oleh aktivasi makrofag sama seperti leukosit PMN, sel-sel epitel, dan sel-sel endotel. IL-1 α menggambarkan aktifitas metabolik, fisiologis, dan hematopoetik, dan memegang salah satu peranan dalam regulasi respon imun, mengikat IL-1Ra, terlibat dalam aktifitas TNF- α . (Bankers-Fulbright *et al*, 1996 ; Dinarello, 1997)

IL-1 α diproduksi secara berurutan oleh sel epitel. Keberadaannya dapat ditemukan pada epidermis normal manusia dan mendistribusi rasio 1;1 antara sel



epidermal yang hidup dan lapisan stratum korneum. Produksi prekursor IL-1 α dalam jumlah yang banyak oleh epidermal keratinosit yang sehat yang dihubungkan dengan peranan penting IL-1 α dalam respon imun, mengingat lapisan kulit sebagai barrier, yang dapat mencegah masuknya mikroorganisme patogen ke dalam tubuh. (Gahring *et al*,1985; Hauser *et al*, 1986; Schmitt *et al*, 1986).

Ada berbagai macam sel lain yang hanya setelah stimulasi dapat diinduksi untuk menerjemahkan gen IL-1 α dan menghasilkan prekursor IL-1 α . Diantaranya fibroblast, makrofag, granulosit, eosinofil, sel mast dan basofil, sel endotelial, platelet, monosit dan *myeloid cell line*, limfosit- T dan limfosit-B, astrosit, *kidney mesangial cells*, sel Langerhans, sel dermal dendritik, *natural killer cells*, *large granular lymphocytes*, microglia, neutrofil darah, *lymph node cells*, sel maternal placenta dan beberapa tipe sel lainnya. Data ini menerangkan bahwa IL-1 α adalah stokin epidermal (Feldmann and Saklatvala, 2001).

Meskipun terdapat banyak interaksi pada IL-1 α dengan sitokin lain, yang paling konsisten dan paling relevan secara klinis adalah hubungan yang sinergis dengan TNF. IL-1 α dan TNF adalah sitokin fase akut yang menimbulkan demam dan inflamasi. Terdapat sedikit fakta bahwa hubungan antara IL-1 α and TNF- α belum diketahui. Hal ini termasuk radioproteksi, *the Shwartzman reaction*, sintesis PGE2, gejala sakit,

nitrit oksida , sintesis *nerve growth factor*, resistensi insulin, turunnya berat badan, peningkatan sintesis IL-8 dan sintesis kemokin (Dinarello, 2001)



Sesaat setelah terjadinya infeksi oleh karena mikroorganisme, IL-1 α mengaktivasi pengaturan proses sistem imun.

- a. Stimulasi proliferasi fibroblas
- b. Meningkatkan sintesis protease diikuti proteolisis otot, menghasilkan semua jenis asam amino dalam darah dan stimulasi fase akut sintesis protein.
- c. Merubah ion logam yang terdapat dalam plasma darah dengan meningkatkan logam tembaga dan menurunkan konsentrasi Zinc dan zat besi dalam darah.
- d. Meningkatkan jumlah neutrofil dalam darah.
- e. Mengaktifkan proliferasi limfosit dan menimbulkan demam.

2.5 Pulpitis reversibel

Pada pulpitis reversibel terlihat komponen imun humoral yang hampir sama dengan kelompok gigi sehat. Pada diagnosis pulpitis reversible jaringan pulpa yang sudah mengalami proses inflamasi, kemungkinan dapat sembuh (Grossman and Louis, 1995).

Pulpitis reversibel adalah inflamasi pulpa yang tidak parah. Jika penyebabnya dienyapkan, inflamasi akan menghilang dan pulpa kembali normal.

Penyebab pulpitis reversibel adalah stimulus ringan atau sebentar seperti karies

erosi servikal, atau atrisi lokal, sebagian prosedur operatif, kuretase sium yang dalam, dan fraktur email yang menyebabkan tubulus dentinalis



terbuka. Odontoblas pada pulpitis reversibel masih dapat menghasilkan pembentukan dentin yang baru sehingga terjadi proses penyembuhan.

Pulpitis reversibel biasanya bersifat asimtomatik. Aplikasi stimulus seperti cairan dapat menyebabkan sakit sementara, dingin atau panas atau udara dapat menyebabkan sakit sementara yang tajam.

Pada pulpitis reversibel terjadi peningkatan IgM, sedangkan IgG dan IgA tetap rendah. Reaksi imun pada pulpitis reversibel masih rendah, akan tetapi masih lebih tinggi dibandingkan gigi sehat (IgM walaupun tidak tinggi, IgG dan IgA rendah) dan menunjukkan adanya unsur protektif. Hal ini menunjukkan bahwa pada pulpitis reversibel terjadi dua kemungkinan, yaitu proses inflamasi baru dimulai atau proses inflamasi sudah masuk dalam stadium kronis menuju kesembuhan. (Widodo and Trijoedani, 2005).

2.6 Kalsium Hidroksida

Kalsium hidroksida ($\text{Ca}(\text{OH})_2$) telah diperkenalkan kepada dokter gigi pada tahun 1921 oleh Hermann dan telah dipertimbangkan sebagai “*gold standard*” pada *direct pulp capping* selama beberapa dekade karena terbukti sebagai bahan biokompatibel (Qureshi *et al*, 2014).

Di pasaran kalsium hidroksida terdapat dalam berbagai bentuk seperti bubuk yang penggunaannya dicampur dengan air, larutan anastesi, larutan salin, metilselulose, sampai berbentuk pasta. Di samping itu ada yang berbentuk pasta seperti yaitu kalsium hidroksida dengan metilselulose, misalnya Calxyl yaitu bubuk



kalsium hidroksida dalam larutan Ringer, dalam bentuk pasta dengan pasta misalnya Dycal (Sidharta, 2000).

Kalsium hidroksida memiliki pH alkali (pH 12), memiliki aktivitas antibakteri dan menguraikan ion kalsium. pH yang tinggi dapat merangsang diferensiasi osteogenik dan pembentukan tulang. Sebaliknya pada lingkungan yang asam terbukti menghambat pembentukan tulang. (Ricucci *et al*, 2014 ; Song *et al*, 2016; Njeh *et al*, 2016)

Meskipun perlindungan alami muncul pada awal cedera, inflamasi pada pulpa juga memiliki efek merugikan. Berada dalam ruangan tertutup dan diselimuti oleh struktur yang keras, peningkatan tekanan dalam pulpa dapat menyebabkan kompresi pembuluh darah dan merusak aliran darah yang sangat dibutuhkan. Sel-sel inflamasi juga dapat menyebabkan resorpsi dengan sekresi ion hidrogen dan munculnya komponen lokal dengan pH rendah. Keadaan ini dapat dinetralkan oleh lingkungan alkali dari kalsium hidroksida (Ca(OH)_2) yang dapat mencegah destruksi jaringan. (Sangwan *et al*, 2013)

Mediator inflamasi endogeneous seperti IL-1 α memegang peranan penting pada regulasi inflamasi dan penting dalam destruksi jaringan (Cochroan, 2008; Gabay *et al*, 2010). Kalsium hidroksida menyebabkan denaturasi sitokin inflamasi. Hasil signifikan pada penurunan kemampuannya bisa menjadi mekanisme potensial dimana kalsium

...a menggunakan efek imunomodulatornya. (Sangwan *et al*, 2013)



Salah satu keunggulan klinis dari kalsium hidroksida adalah sifat anti bakterinya. Ion hidroksil yang terurai sangat reaktif dan dapat merusak membran sitoplasmik dan DNA mikroorganisme bakteri. Pada pH yang tinggi dapat menimbulkan efek anti-inflamasi melalui denaturasi sitokin proinflamasi. (Song *et al*, 2016 ; Njeh *et al*, 2016)

Mekanisme antimikroba $\text{Ca}(\text{OH})_2$ terjadi dengan pemisahan ion kalsium dan hidroksil kedalam reaksi enzimatik pada bakteri dan jaringan, menghambat replikasi DNA serta bertindak sebagai barier dalam mencegah masuknya bakteri. Ketika kalsium hidroksida berkontak dengan pulpa vital yang terekspos, akan terjadi reaksi induksi akibat pH alkali yang tinggi. Nilai pH yang tinggi memiliki keunggulan yang dapat menetralkan asam pada daerah inflamasi, memiliki efek antibakteri dan menstimulasi perbaikan pada pulpa yang terekspos. Namun, karena pH yang tinggi, kalsium hidroksida dapat mengakibatkan inflamasi kronis dan nekrosis sel secara *in-vivo*. (Song *et al*, 2016; Fristad *et al*, 2016; Zayyan *et al*, 2016)

Aplikasi kalsium hidroksida dapat menyebabkan iritasi jaringan pulpa (Mustafa *et al*, 2012). Kalsium hidroksida juga dapat menyebabkan nekrosis jaringan pulpa sekitar 1,5 mm dari lapisan paling superfisial pulpa (Mellisa *et al*, 2011). Efek ini dapat menyebabkan terjadinya *mikroleakage* sehingga bakteri dapat masuk ke dalam jaringan pulpa (Murray, 2006).



ikan Haruan

ikan haruan (*Channa striata*) merupakan jenis ikan air tawar yang bersifat dapat ditemukan di hampir semua daerah di Indonesia dan memiliki nama

masing-masing di setiap daerah, seperti Kutuk (Jawa), Aruan atau Haruan (Malay, Banjar). Secara empiris di masyarakat, ikan Haruan dan produknya memiliki nilai ekonomis, tidak hanya digunakan sebagai sumber protein hewani, tapi juga sebagai obat alternative tambahan dalam proses penyembuhan luka. (Agustin *et al*, 2016; Siswanto, 2016).

2.7.1 Morfologi dan Klasifikasi Ikan Haruan

Ikan haruan umumnya memiliki tubuh berwarna coklat kehitam-hitaman pada bagian atas berwarna coklat muda dan di bagian perut berwarna keputih-putihan, namun seringkali menyerupai lingkungan sekitarnya. Ikan gabus seringkali dijuluki “*snake head*” karena memiliki kepala seperti ular agak pipih dan terdapat sisik besar di atas kepalanya. Pada kepala bagian kanan sampai ujung ekor berwarna hitam kecoklatan dan agak kehijauan dan pada sisi samping bercoret-coret tebal (*striata*). Sirip punggung memanjang dengan sirip ekor membulat di bagian ujung. Ikan haruan memiliki mulut yang lebar terminal dan gigi yang sangat tajam (Listyanto and Adriyanto, 2009)

Habitat ikan haruan adalah danau, sungai, rawa, air tawar dan sawah. dan bahkan mampu bertahan dalam kondisi kekeringan. Ikan gabus memiliki kemampuan bernafas langsung dari udara, dengan menggunakan organ semacam organ labirin bernama *divertikula* yang terletak di bagian atas insang sehingga mampu menghirup oksigen dari atmosfir (Muflikhah, 2007). Sebagaimana ikan-ikan yang mempunyai organ labirin, ikan haruan mampu bertahan dalam kondisi perairan rawa dengan kandungan



oksigen terlarut rendah dan pH berkisar 4,5-6. (Listyanto and Andriyanto, 2009). Ikan ini bisa bertahan pada musim kemarau dengan mengubur dirinya di dalam lumpur, bernapas secara anaerob. Ikan haruan pada penelitian ini dipilih berjenis kelamin betina karena berdasarkan penelitian Chasanah (2015), Ikan haruan betina memiliki kandungan albumin dan zat mineral lebih tinggi dari pada berjenis kelamin jantan. (Hasa *et al*, 2008; Bakhtiar *et al*, 2017 ; Chasanah *et al*, 2017).



Gambar 2.5. Ikan haruan (*Channa striata*)

Secara taksonomi, ikan haruan memiliki jalur klasifikasi yaitu: (Mustafa, 2012; Alfarisy, 2014).

Kingdom : Animalia

Phylum : Chordata

Class : Actinopterygii

: Perciformis

: Channidae



Genus : Channa

Species : Channa Striata

2.7.2 Kandungan Ikan Haruan

Berdasarkan penelitian Santoso dan Ulandari, ekstrak ikan haruan mengandung senyawa-senyawa penting bagi sintesis jaringan, seperti albumin, mineral seng (Zn), tembaga (Cu), dan zat besi (Fe) serta asam lemak tak jenuh. Albumin, Zn, Cu, Fe dan asam lemak berperan penting untuk mempercepat proses penyembuhan luka berfungsi sebagai antiinflamasi dan mempercepat proliferasi. Asam lemak tak jenuh pada ikan haruan bertindak sebagai antiinflamasi meregulasi sintesis prostaglandin yang berperan sebagai vasodilator pembuluh darah sehingga mengatur infiltrasi dan aktivasi neutrophil pada proses inflamasi dan menginduksi penyembuhan luka. (Izzaty *et al*, 2014; Agustin, 2016).

Efek antiinflamasi dari ekstrak ikan haruan berasal dari kandungan asam lemak dan asam amino. Berdasarkan penelitian Lee Young (2010), kandungan asam lemak yang paling tinggi pada ikan haruan adalah asam palmitat . Fungsi asam palmitat ini dapat menekan sitokin proinflamasi seperti IL-1 α . Selain asam palmitat, Azidah *et al* (2014) melaporkan bahwa kandungan asam lipoamino dan asam linoleat dapat menghambat proses inflamasi dengan menghambat leukotrine yang merangsang

sitokin proinflamasi. Penelitian Sadegh (2012) mengemukakan bahwa ekstrak ikan haruan asam stearat dan asam oleat dapat menghambat , dengan cara menghalangi aktivitas leukosit polimorfonuklear dan dengan



memperkuat adhesi leukosit endotel. Kandungan mineral zinc dalam ekstrak ikan haruan ikut berperan dalam proses anti-inflamasi . Defisiensi zinc dikaitkan dengan perubahan sistem kekebalan tubuh, dan pada saat inflamasi dapat berperan mempercepat perbaikan jaringan yang rusak. (LeeYoung *et al*, 2010; Muhtadi *et al*, 2017; Maharani *et al*, 2017).

Kandungan Ikan Gabus (dalam 100 g)

Komponen Kimia	Jenis	
	Ikan Segar	Ikan Kering
Kalori (Kal)	69	24
Protein (g)	25,2	58,0
Lemak (g)	1,7	4,0
Besi (mg)	0,9	0,7
Kalsium (mg)	62	15
Fosfor (mg)	176	100
Vit. A (SI)	150	100
Vit. B1 (mg)	0,04	0,10
Air (g)	69	24
BDD (%)	64	80

Sumber: Sediaoetama, 1985

