

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Karies gigi adalah masalah kesehatan global di mana kondisi ini disebabkan oleh proses fermentasi karbohidrat makanan oleh bakteri, yang mengarah pada produksi produk sampingan asam yang mendemineralisasi enamel gigi. (Hasan *et al.*, 2024). Prevalensi karies gigi secara global sangat bervariasi pada anak-anak. WHO memperkirakan bahwa frekuensi karies gigi pada anak-anak usia 5-6 tahun dari negara-negara dengan pendapatan rendah dan menengah adalah 60% - 90%. Sementara itu, di negara dengan pendapatan tinggi, angka kejadiannya lebih rendah yaitu 20% - 40% pada kelompok usia yang sama. Perbedaan regional dan demografis telah mendorong penelitian di berbagai negara untuk menilai prevalensi karies gigi. Data prevalensi dan tingkat keparahan karies gigi pada anak sangat penting untuk memfasilitasi perencanaan kebijakan kesehatan mulut dan alokasi sumber daya yang efisien. (Hasan *et al.*, 2024)

Prevalensi penyakit karies gigi di Indonesia cenderung meningkat. Data dari Departemen Kesehatan Indonesia menunjukkan 42,8% penduduk menderita penyakit *periodontal* dan 63% penduduk Indonesia menderita karies gigi aktif yang belum ditangani (Depkes RI, 2000). Prevalensi karies gigi cenderung tinggi (di atas 70%) pada semua kelompok umur. Anak-anak yang berada pada usia 5-9 tahun memiliki angka prevalensi sebesar 92,6%. (Angga Prawira Kusuma 1), 2020)

Karies gigi dapat mempengaruhi gigi sulung dan permanen. Namun, karena struktur dan morfologi gigi sulung lebih banyak mengandung bahan organik dan air, maka gigi sulung lebih rentan terhadap karies dan gigi berlubang daripada gigi permanen. Pada rentang usia 3-6 tahun, 9 dari 10 anak di Indonesia mengalami karies gigi. Karies pada gigi sulung dapat memengaruhi kualitas hidup anak dan orang tua, termasuk terganggunya produktivitas karena rasa nyeri, risiko penyebaran infeksi, malnutrisi hingga gangguan tumbuh kembang anak, hingga peningkatan kebutuhan biaya rumah tangga untuk perawatan ekstensif. Perawatan karies gigi merupakan beban ekonomi yang tinggi di banyak negara dan membutuhkan manajemen jangka panjang. Teknik *non-invasif* atau *invasif* minimal dianggap sebagai metode hemat biaya untuk pengelolaan karies gigi; salah satu metode tersebut adalah penggunaan *Silver diamine fluoride* (SDF) yang telah dilaporkan dapat mencegah karies gigi 61% pada anak dan 71% karies pada orang dewasa. SDF telah digunakan sebagai agen untuk menghentikan proses karies pada anak di Australia, Jepang, Inggris, Brazil, dan Hong Kong. (Fajriani, Marhamah, Horax S.,



kan suatu tindakan *Arresting Caries Treatment* (ACT) untuk perkembangan karies gigi dan terbukti berhasil menghentikan karies baru. SDF memiliki manfaat sebagai agen kariostatik untuk mencegah karies dentin dan email, serta dapat digunakan dalam perawatan karies gigi sulung pada anak di bawah lima tahun terutama pada

anak kurang kooperatif dalam perawatan. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa SDF dapat mencegah dan menghentikan karies pada gigi sulung dan karies akar pada gigi permanen. Sebuah studi *in vivo* baru-baru ini menunjukkan bahwa SDF lebih efektif sebagai antikariogenik dibandingkan aplikasi *topikal fluoride* (Fajriani, Marhamah, Horax S., Katu H., 2023)

SDF adalah larutan *topikal* yang tidak berwarna yang struktur kimianya $[Ag(NH_3)_2F]$ terutama terdiri dari kompleks ion Silver diamin $[Ag(NH_3)_2]^+$ dan ion fluorida (F^-). Ketika SDF diaplikasikan pada struktur gigi, ion Silver dilepaskan dari kompleks ion Silver diamin (Mei *et al.*, 2012). Ion Silver ini sangat reaktif dan memiliki daya polarisasi yang tinggi, akibatnya sebagian ion Silver bereaksi dengan *hidroksiapatit* membentuk Silver fosfat (Ag_3PO_4) dan sebagian lagi tereduksi oleh protein (kolagen) menghasilkan logam silver yang menempel pada protein (kompleks protein silver). Namun, kristal silver fosfat tidak stabil dan tereduksi menjadi ion Silver untuk membentuk Silver metalik. Setelah terbentuk, kristal Silver berbentuk bulat dengan ukuran beberapa nano-meter dan pada saat kristal berkumpul, mereka membentuk kristal berbentuk heksagonal atau persegi dengan ukuran sub-mikrometer (Sayed, Matsui, Hiraishi, *et al.*, 2019; Sayed, Matsui, Uo, *et al.*, 2019)

Penggunaan obat-obatan kimia untuk mengobati beberapa penyakit yang disebabkan oleh mikroba semakin berkembang pesat. Seiring dengan itu, berbagai efek samping dalam penggunaan obat-obatan kimiawi tersebut juga semakin meningkat. Hal ini mendorong para ahli untuk melakukan penelitian terhadap bahan-bahan alami sebagai alternatif dalam pengobatan penyakit. (Adam *et al.*, 2022) Berbagai jenis biota laut mudah ditemukan pada hewan laut seperti ikan, krustasea, moluska, *ekhinodermata*, koral (karang batu), tumbuhan laut (algae, lamun dan tumbuhan bakau atau mangrove) dan teripang. (Mulawarmanti, 2019)

Teripang atau *sea cucumber* merupakan hewan laut yang berasal dari kelas *Holothuridea* serta filum *Echinodermata*. Terdapat sekitar 1500 spesies teripang di seluruh dunia, dengan 100 diantaranya dapat dikonsumsi. (Hosseini, Rezaei and McClements, 2022) Indonesia merupakan salah satu negara yang memanfaatkan hewan laut ini sebagai bahan makanan. Teripang dikenal dengan manfaatnya sebagai bahan makanan serta dalam pengobatan oleh masyarakat. (Y. C. Zhao *et al.*, 2018) Teripang diketahui memiliki banyak kandungan protein seperti kolagen, lemak terutama omega-3 serta omega-6, vitamin A, B1 (tiamin), B2 (riboflavin), B3 (niacin), serta mineral seperti magnesium, seng, kalsium serta zat besi. (Hosseini, Rezaei and McClements, 2022). Teripang pasir mengandung saponin glikosida yang berfungsi sebagai anti bakteri, asam lemak, serta *Glutathione* dan fenol yang berfungsi sebagai antioksidan kuat. (Wulansari *et al.*, 2023)



adalah senyawa tiol dengan berat molekul rendah yang mengandung sulfhidril dalam strukturnya. *Glutathione* memiliki peran penting yang berfungsi melalui berbagai mekanisme seperti *chelator* radikal. (Kim *et al.*, 2021)

Glutathione memainkan peran penting dalam fungsi fisiologis, termasuk pertahanan yang signifikan, termasuk ketidakmampuannya untuk melindungi sel, oksidasi yang mudah, stabilitas yang buruk, dan

bioavailabilitas yang rendah, yang secara drastis membahayakan efektivitas pengobatan pada penyakit. Nanoteknologi adalah teknologi penghantaran obat baru yang membuat zat aktif biologis tertanam atau dimodifikasi pada nanomaterial terutama melalui metodologi konjugasi fisik, kimia, dan lainnya. Nanopartikel yang dibentuk melalui enkapsulasi sendiri tidak hanya dapat melindungi aktivitas biologis *Glutathione*, tetapi juga meningkatkan stabilitas dan *bioavailabilitasnya*.(Li, Li and Qi, 2021)

Teripang pasir (*Holothuria scabra*) merupakan hewan laut yang mempunyai nilai ekonomi tinggi dan termasuk bahan ekspor andalan sektor perikanan. Oleh karena itu, kegiatan eksploitasi teripang pasir semakin meningkat dari tahun ketahun sehingga populasinya di alam secara umum semakin berkurang. Beberapa tempat di Indonesia Bagian Timur seperti Garongkong, Kabupaten Barru, Pulau Saugi Kabupaten Pangkep, Teluk Laikang Kabupaten Takalar dan Teluk Sopura Kabupaten Kolaka dulunya terkenal sebagai daerah sentra sumber benih teripang di Indonesia.(Tangko and Mustafa, 2008)

SDF dianggap sebagai modalitas perawatan yang sederhana, non-invasif dan hemat biaya untuk mengatasi karies gigi. Namun, masih ada beberapa efek yang tidak diinginkan termasuk perubahan warna dan potensi iritasi pulpa karena penetrasi dan pengendapan partikel Silver di dalam tubulus dentin dan pH 10 yang tinggi. Selain itu, konsentrasi ion Ag yang tinggi dalam SDF dapat mempengaruhi konformasi struktur dentin. SDF mendorong pembentukan dentin tersier dengan mengontrol tingkat keparahan iritasi. Penelitian teripang sebagai obat di kedokteran gigi baru berkembang pada dekade terakhir. Diharapkan senyawa bioaktif dari biota laut yang memiliki potensi sebagai bahan baku obat memberikan harapan baru untuk pengobatan berbagai penyakit termasuk sebagai terapi ajuvan di kedokteran gigi. Belum ada penelitian yang khusus meneliti tentang efektivitas ekstrak teripang pasir dan SDF terhadap mineralisasi dan pembentukan dentin tersier secara in vivo, sehingga peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tersebut.

1.2 Landasan Teori

1.2.1 Dentin

. Dentin adalah jaringan mineralisasi kompleks yang terutama terdiri dari kristal *hidroksiapatit*, serat kolagen, dan struktur tubular berisi cairan yang memanjang dari pulpa ke dentino-enamel atau dentino-cementum junctions. Dentin dibentuk oleh sel-sel yang sangat terspesialisasi yang disebut odontoblas, yang mengeluarkan matriks ekstraseluler yang terdiri dari serat kolagen dan protein non-kolagen yang berfungsi sebagai scaffold untuk mineralisasi selanjutnya (Goldberg et



is membentuk dentin pada gigi, meskipun dengan kecepatan setelah dentinogenesis awal, yang menyebabkan penebalan respon gigi terhadap gangguan dari luar. Sebagai konsekuensi dentin, dentinogenesis tersier dengan dua sifat yang berbeda ngi dan mempertahankan integritas pulpa gigi (Magloire et al., 2003). Ketika aktivitas sekresi odontoblas yang tidak aktif

diaktifkan kembali, dentin reaksioner yang secara struktural dan fungsional mirip dengan dentin fisiologis akan terbentuk. Di sisi lain, sel mirip odontoblas yang baru berdiferensiasi membentuk dentin reparatif patologis, yang sering kali kurang terorganisir dan lebih mirip dengan jaringan mirip tulang daripada dentin pada tingkat histologis. Demikian juga, regenerasi dentin fisiologis dan reparatif dentin patologis adalah dua proses yang berbeda yang bertujuan untuk memulihkan fungsi dentin setelah kerusakan, dan membangun kembali pelindung pulpa, mengurangi sensitivitas, dan mencegah kehilangan lebih lanjut (Lee *et al.*, 2023).

Dentin secara kimiawi terdiri dari sekitar 70% fase mineral (40%-45% vol), 20% matriks organik (30% vol), dan 10% air (20-25% vol). Selain itu, komponen organik dentin terdiri dari 18% kolagen dan 2% protein non-kolagen (NCP), proteoglikan, faktor pertumbuhan, fosfolipid, dan enzim. Matriks ini merupakan tempat penyimpanan faktor pertumbuhan, seperti faktor pertumbuhan fibroblas dasar, faktor pertumbuhan mirip insulin, faktor pertumbuhan transformasi-b, dan protein morfogenetik tulang (BMP). Beberapa NCP, seperti osteopontin dan osteocalcin, umum ditemukan pada dentin dan tulang; namun, dentin phosphoprotein merupakan NCP yang ditemukan secara khusus pada dentin. Komponen anorganik dari dentin adalah ion kalsium dan fosfat yang membentuk kristal *hidroksiapatit* yang lebih besar dibandingkan dengan yang ditemukan pada tulang dan jauh lebih kecil dibandingkan dengan yang ditemukan pada email. Mengenai struktur histologis dentin, dentin dianggap sebagai jaringan penghubung avaskular termineralisasi khusus yang membentuk sebagian besar gigi. Jaringan ini ditutupi oleh enamel pada mahkota gigi dan sementum pada akar gigi serta mengelilingi seluruh jaringan pulpa. Di bawah enamel, dentin memiliki lapisan mantel luar dengan ketebalan 15-30 μ m sedangkan di bawah sementum, diidentifikasi adanya butiran Tomes dan/atau lapisan hialin Hopewell-Smith, dan masing-masing lapisan tersebut memiliki ketebalan sekitar 15-30 μ m. Dentin sirkumpulpal membentuk sebagian besar dentin, dan ketebalannya terus meningkat sekitar 4 μ m/ hari dengan mengorbankan ruang pulpa gigi. (Grawish *et al.*, 2022)



satu. Dibandingkan dengan dentin *intertubular*, dentin *peritubular* memiliki proporsi proteoglikan tersulfasi dan mineral yang relatif lebih tinggi dengan fibril kolagen yang lebih rendah; oleh karena itu, dentin *peritubular* dianggap lebih keras daripada dentin *intertubular*. Dentin *intertubular* dihasilkan dari transformasi predentin menjadi dentin dan merupakan komposit yang terdiri dari fibril kolagen yang diperkuat secara terputus-putus dengan pelat nano *hidroksiapatit* berkarbonasi. Selama perkembangan gigi dan organogenesis, odontoblas membentuk dentin primer yang terdiri dari sebagian besar dentin sirkumfleksa. Setelah akar selesai dan sepanjang umur gigi, odontoblas membentuk dentin sekunder yang berbatasan dengan pulpa dengan kecepatan yang lambat (Gbr. 1C). Jenis dentin ini mengandung lebih sedikit tubulus dentin dibandingkan dentin primer dan biasanya terdapat lengkungan pada tubulus pada antarmuka antara dentin primer dan sekunder. Sebagai respons terhadap kondisi lingkungan dan sesuai dengan tingkat keparahan rangsangan, dentin tersier (reaksioner/reparatif) terbentuk ketika odontoblas membentuk dentin reaksi primer sementara sel punca pulpa membentuk dentin reparatif. Terkadang, sinonim kata dari istilah tersier, reaksi primer, dan reparatif digunakan secara bergantian. Pada skala panjang mikron, dentin mahkota mirip dengan dentin akar; namun, tidak seperti dentin akar, proporsi area tubular lebih tinggi dan tubulus mengikuti kurva berbentuk S yang lembut di bagian mahkota sementara mereka lurus di area akar. Tubulus dentin dikelilingi oleh manset dentin *peritubular* setebal 2-6 μm , yang menunjukkan bahwa kepadatan mineral dentin lebih tinggi pada mahkota daripada akar dan predentin secara signifikan lebih lebar pada mahkota daripada di akar (Grawish *et al.*, 2022).

1.2.2 Karies

Karies gigi adalah salah satu penyakit yang paling banyak diderita oleh umat manusia. Karies gigi sering dianggap sebagai penyakit zaman modern karena risiko kejadiannya yang terus meningkat dari generasi ke generasi. Kata 'karies' berasal dari bahasa Latin yang berarti 'busuk' atau 'pembusukan'. Dalam bahasa Yunani, kata ini berarti 'ker' yang berarti 'kematian'. Karies gigi adalah penyakit mikrobiologi infeksi pada gigi yang mengakibatkan pembubaran dan penghancuran jaringan kalsifikasi gigi yang terlokalisasi. (Berkow and Johnson, 1982)

Habitat mikrobiotik yang berbeda berasal dari rongga mulut pada tingkat jaringan keras gigi dan jaringan lunak sulkus gingiva, bagian belakang lidah, bibir, pipi, dan langit-langit mulut (Kitamoto *et al.*, 2020). Mikrohabitat di dalam rongga mulut anak berbeda secara signifikan dalam hal jumlah bakteri yang sangat banyak; selain itu, selama tidur malam, oral microbiota sangat dinamis, dan fenomena ini



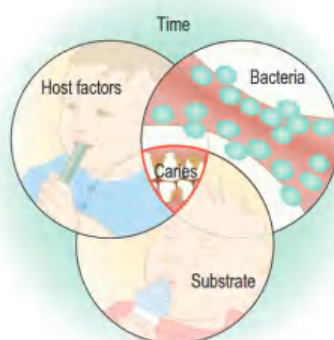
mulut menjadi tempat yang subur untuk berkembangbiakan bakteri, oleh kebersihan mulut yang buruk (OH) dan berkurangnya aliran air liur malam yang panjang (Carlson-Jones *et al.*, 2020). Jaringan lunak oleh gigi memungkinkan kolonisasi biofilm bakteri yang ada di lidah dan jaringan lunak (selaput lendir) mengelupas dengan mudah, memungkinkan bakteri biofilm untuk menjajah area lain yang lebih mudah. (Mosaico *et al.*, 2024) (Vanishree *et al.*, 2021)

Karies gigi dimulai pada enamel atau sementum dan berkembang secara perlahan melalui siklus demineralisasi dan *remineralisasi*. Jika keseimbangan dalam siklus ini terganggu dan proses demineralisasi terjadi lebih sering sehingga lesi karies awal akan terbentuk. Pada tahap lanjut, proses ini dapat menyebabkan terbentuknya kavitas pada gigi. Sebelum terbentuknya kavitas, lesi karies masih bisa dicegah melalui *remineralisasi* jika kondisi mulut dijaga dengan baik. Bahkan setelah kavitas terjadi, jika karies belum mencapai pulpa dan area kavitas cukup terbuka untuk dibersihkan sendiri serta air liur dapat menjangkau, perkembangan karies dapat berhenti dan lesi tetap terkendali (Dean, 2022). Lingkungan rongga mulut yang tidak bersih dapat menyebabkan kavitas terus berlanjut begitu pula penyakitnya sehingga lebih banyak restorasi yang akan diperlukan pada waktunya. Oleh karena itu, pencegahan karies harus dilakukan melalui perubahan perilaku, seperti mengurangi konsumsi gula, menjaga kebersihan gigi dan mulut, serta penggunaan fluorida secara rutin untuk mempertahankan keseimbangan antara demineralisasi dan *remineralisasi* (Featherstone *et al.*, 2021).

1.2.2.1 Etiologi karies pada anak-anak

Penyakit karies dianggap sebagai suatu kondisi yang diperoleh sebagai hasil dari interaksi simultan dari setidaknya tiga faktor, yang merupakan tiga serangkai Keyes: (Berkow and Johnson, 1982)

- a) Host yang diwakili oleh kualitas struktur jaringan keras gigi dan kuantitas serta kualitas air liur.
- b) Diet makanan atau nutrisi yang dapat difermentasi.
- c) Flora mikroba pada permukaan gigi.
- d) Ketiga faktor ini ditambahkan keempat yang diwakili oleh waktu paparan permukaan gigi terhadap aksi penawaran asam mineralisasi yang dihasilkan. (Anchidic *et al.*, 2023)



es yang multifaktorial melibatkan Host, Substrat, Bakteri dan Waktu.
Keye's triad.

ber : (Cameron Angus C. Widmer Richard P, 2013)

1

tentang anatomi dan histologi dentin sangat membantu untuk

memahami histopatologi karies dentin. Perkembangan karies pada dentin berbeda dengan perkembangan pada email di atasnya karena perbedaan struktur dentin. Dentin mengandung lebih sedikit mineral dan memiliki tubulus mikroskopis yang menyediakan jalur masuknya bakteri dan keluarnya mineral. DEJ memiliki daya tahan paling rendah terhadap serangan karies dan memungkinkan penyebaran lateral yang cepat ketika karies telah menembus email. Karena karakteristik ini, karies dentin berbentuk V pada penampang melintang dengan dasar yang lebar di DEJ dan apeks mengarah ke pulpa. Karies berkembang lebih cepat di dentin daripada email karena dentin memberikan resistensi yang jauh lebih rendah terhadap serangan asam karena kandungan mineralnya lebih sedikit. Karies menghasilkan berbagai respons di dentin, termasuk nyeri, sensitivitas, demineralisasi, dan *remineralisasi*. Seringkali, nyeri tidak dilaporkan bahkan ketika karies menyerang dentin kecuali ketika lesi membawa infeksi bakteri mendekati pulpa. Episode nyeri berdurasi pendek mungkin dirasakan sesekali selama tahap awal karies dentin. Rasa sakit ini disebabkan rangsangan pada jaringan pulpa oleh gerakan cairan melalui tubulus dentin yang telah terbuka oleh kavitas. Ketika invasi bakteri pada dentin dekat dengan pulpa, racun dan mungkin beberapa bakteri masuk ke dalam pulpa, mengakibatkan peradangan pada jaringan pulpa dan, dengan demikian terjadi nyeri pulpa. (Harald O Heymann., Edward J. Swift., 2011)

1.2.2.2.1 Zona Karies Dentin (Nisha Garg., 2013)

Lima zona telah digambarkan pada karies dentin. zona-zona ini dibedakan dengan jelas pada karies kronis daripada karies akut. zona-zona ini dimulai dari sisi pulpa:

a. Zona 1: Dentin normal

1. Zona degenerasi jaringan lemak pada Tome's fibers
2. Dibentuk oleh degenerasi proses odontoblastik
3. Jika gigi normal, maka dentin akan terasa ngilu saat distimulasi.

b. Zona 2: Zona sklerosis dentin

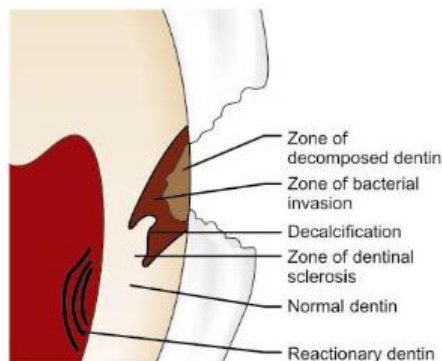
1. Dentin *intertubular* mengalami demineralisasi
2. Sklerosis dentin, yaitu pengendapan garam kalsium dalam tubulus dentin terjadi
3. Kerusakan pada proses zona odontoblastik terlihat jelas
4. -Tidak ada bakteri di zona ini. Sehingga zona ini tidak dapat mengalami *remineralisasi*.

c. Zona 3: Zona dekalsifikasi dentin

1. Demineralisasi lebih lanjut dari dentin *intertubular* yang mengarah ke dentin tak.
i bakteri
in distorsi tubulus dentin yang dipenuhi dengan bakteri
dapat memperbaiki diri sendiri, karena kandungan mineral yang
dan kolagen yang terdenaturasi secara permanen
s dibuang selama preparasi gigi.



1. Zona terluar
2. Terdiri dari dentin yang terurai yang dipenuhi dengan bakteri
3. Zona ini harus dihilangkan selama preparasi gigi



Gambar 3. Zona Karies Dentin

Sumber : (Nisha Garg., A. G. (2013). textbook of operative dentistry. © Jaypee Brothers Medical Publishers (P))

1.2.2.3 Perawatan Terapeutik untuk Pengendalian Karies

Pencegahan penyakit gigi merupakan bagian yang tak terpisahkan dari perawatan gigi yang komprehensif bagi anak-anak dan merupakan bagian penting dari filosofi praktik kedokteran gigi anak. Pencegahan menyangkut semua penyakit mulut, kelainan oklusi, dan kemungkinan cedera. Tindakan pencegahan agar oklusi dan fungsi lengkung gigi optimal, penyakit periodontal, dan trauma gigi pada anak-anak dan remaja. Perawatannya harus diberikan bersamaan dengan program pencegahan individual, yang mempertimbangkan faktor lokal, seperti cacat perkembangan, dan faktor umum, termasuk emosi pasien, motivasi, dan keterampilan ketangkasan manual. Di luar strategi ketiga yang tetap menjadi tanggung jawab dokter gigi, semua strategi lainnya membutuhkan keterlibatan dan motivasi yang efektif dari pasien dan keluarga dengan bimbingan dokter terhadap perubahan perilaku yang akan mengarah pada pengendalian karies. (Park., 2013)

1) Fluorida Sistemik

a. Fluoridasi Air

Fluoridasi air adalah metode sistematis pemberian *fluoride* di tingkat masyarakat. Tiga ratus juta orang di seluruh dunia meminum air ber*fluoride*, dengan konsentrasi *fluoride* yang optimal adalah 1,0 ppm, selama paruh kedua abad ke-20, lebih dari 113 penelitian di 23 negara telah dipublikasikan dan menunjukkan penurunan karies sekitar 50%. Di Amerika Serikat, biaya fluoridasi air minum adalah



USD per orang per tahun, berbanding terbalik dengan jumlah merupakan metode pencegahan karies yang murah dan efektif, dengan dukungan dari masyarakat untuk menambahkan *fluoride* ke dalam air minum.

Suatu ini telah digunakan di beberapa negara, terutama di pusat-pusat kesehatan di dalam ruangan seperti sekolah asrama dan taman kanak-kanak.

kanak. Uji klinis kontrol acak pada anak-anak berusia 6 tahun, mereka yang mengonsumsi susu berfluoride sejak usia tiga tahun menunjukkan 76,4% lebih rendah DMFT dan 31,3% lebih rendah indeks DMFT dibandingkan dengan kelompok kontrol. Konsentrasi fluoride dalam susu biasanya 2,5-5,0 mg F/L. Fluoridasi susu memiliki aplikasi yang terbatas. Penggunaannya dapat menjadi bagian dari program kesehatan masyarakat pada kelompok sasaran dengan prevalensi karies yang tinggi dan kepatuhan yang rendah untuk menyikat gigi. (Park., 2013)

c. Fluoridasi Garam

Garam berfluoride tersedia di lebih dari 30 negara di seluruh dunia, misalnya Swiss, Jerman, Perancis, dan Kosta Rika. Upaya ini sebagai tindakan pencegahan karies dianggap cukup efektif, tetapi efektivitasnya belum didokumentasikan dengan baik serta kegunaannya pada anak-anak, terutama mereka yang berusia muda, sangat terbatas karena anak-anak umumnya mengikuti diet rendah garam. (Park., 2013)

d. Tabelt dan Obat Tetes Fluorida

Tabelt dan obat tetes fluorida dapat diresepkan oleh dokter anak, dokter keluarga, maupun dokter gigi. Sediaan Tabelt biasanya tersedia dalam dosis 0,25 mg, 0,5 mg, dan 1 mg fluorida, sedangkan setiap tetes obat mengandung sekitar 0,125 mg fluorida. Meskipun fluorida yang dikonsumsi akan diserap ke dalam sirkulasi darah, efek utamanya bersifat lokal, yaitu bekerja pada permukaan gigi untuk memperkuat enamel dan mencegah demineralisasi. Efektivitas suplementasi fluorida ini dapat bervariasi antar individu, salah satu penyebabnya adalah tingkat kepatuhan penggunaan jangka panjang yang sering sulit dipertahankan. European Academy of Paediatric Dentistry merekomendasikannya hanya untuk anak-anak dengan risiko karies yang tinggi secara individual. (Park., 2013)

2). Fluorida Topikal

a. Penggunaan di rumah

1. Pasta gigi

Pasta gigi berfluoride yang dijual bebas adalah sarana yang paling efektif untuk paparan fluoride. Pasta gigi berfluoride mungkin merupakan tindakan pencegahan yang paling penting yang bertanggung jawab atas penurunan tingkat karies secara dramatis di negara-negara maju sejak tahun 1970-an. Perannya dalam mencegah kerusakan gigi telah didokumentasikan oleh sejumlah penelitian yang efektif dalam mengurangi tingkat karies sebesar 21% - 28% dibandingkan dengan pasta gigi tanpa fluoride. (Park., 2013)

Fluoride terkandung dalam pasta gigi baik dalam bentuk garam anorganik seperti natrium fluoride (NaF), stannous fluoride (SnF₂), dan monofluorofosfat fluo-



n bentuk senyawa organik seperti asam fluoride (NF₄-) yang menawarkan lebih banyak ketersediaan ion fluoride bebas. biasanya berkisar antara 1000 hingga 1450 ppm (Gbr.12.27) 100 ppm F secara khusus ditargetkan untuk pasien perawatan risiko karies tinggi, dan mereka yang menggunakan peralatan

(Park., 2013)

Tabel 1. Penggunaan pasta gigi berfluoride yang direkomendasikan pada anak-anak (Park., 2013)

Age (years) size	(ppm F)	Frequency	Amount (g)	Size
First tooth–up to 2 years	1000	Twice daily	0.125	Grain of rice
2–6 years	1000 ^a	Twice daily	0.25	Pea
Over 6 years	1450	Twice daily	0.5–1.0	Up to full length of brush

^aFor children 2–6 years, 1000+ fluoride concentrations may be considered based on the individual caries risk

2. Fluoride Rinses

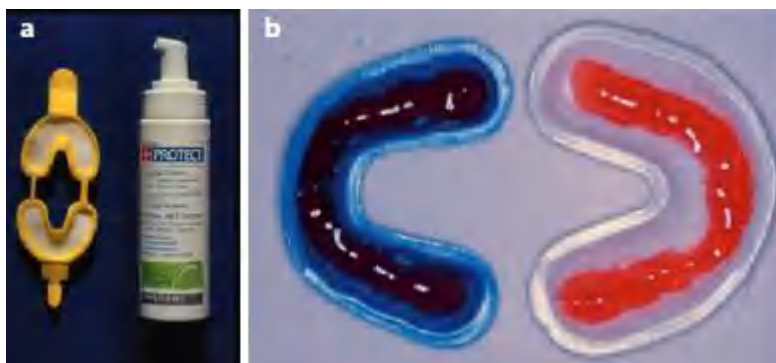
Fluoride Rinses biasanya mengandung NaF dalam konsentrasi yang berbeda, mulai dari 225 ppm (atau kurang) hingga 800-900 ppm *fluoride*. Ini ditujukan untuk anak-anak yang berisiko tinggi, dengan kadar F yang tinggi direkomendasikan untuk penggunaan yang lebih jarang, misalnya mingguan. Karena ada risiko tertelan, hal ini tidak direkomendasikan untuk anak-anak prasekolah. Khasiat pembilasan *fluoride* dalam mencegah karies lebih baik untuk gigi permanen. (Park., 2013)

b. Aplikasi Profesional

1. Gel dan *Pernis Berfluoride*

Gel *fluoride* mengandung 12.300 ppm *fluoride* baik sebagai asacidulated phosphate *fluoride* (APF) pada pH 2,3 atau sebagai NaF pada pH netral dan digunakan ditempatkan dalam *Tray* khusus (Gbr. 12.28). Jumlah gel sekitar 2 ml per baki (tergantung pada gigi), dengan pasien duduk tegak dan dengan menggunakan suction Meskipun ada tindakan pencegahan ini, tidak disarankan untuk anak-anak prasekolah karena takut terjadi ingesti. Telah dilaporkan pengurangan karies sebesar 26-30%. (Park., 2013)





Gambar 4. Tray untuk perawatan fluor sekali pakai: a. untuk gigi primer yang diisi dengan foam APF. b. untuk gigi campuran dengan gel APF
Sumber : (Park., 2013)

2. Silver diamine fluoride

Senyawa silver, khususnya Silver nitrat, telah digunakan dalam kedokteran gigi sejak tahun 1840-an dan kembali menarik perhatian dalam beberapa dekade terakhir. *Silver diamine fluoride* (SDF) pertama kali diperkenalkan di Jepang pada tahun 1960-an sebagai bahan untuk menghentikan perkembangan karies gigi (Park, 2013). Pada tahun 2014, larutan SDF 38% disetujui oleh Food and Drug Administration (FDA) Amerika Serikat untuk mengobati hipersensitivitas dentin, dan sejak itu penggunaannya semakin populer di Amerika Serikat sebagai alternatif perawatan non-restoratif pada karies.

Efek samping utama SDF adalah perubahan warna lesi karies menjadi hitam, namun hal ini justru dianggap menguntungkan dalam beberapa kondisi, terutama pada anak-anak atau pasien dengan kebutuhan khusus yang sulit mentoleransi perawatan restoratif konvensional (AAPD, 2020). Meskipun bukti ilmiah mengenai efektivitas SDF dalam menghentikan dan mencegah karies masih terbatas, beberapa meta-analisis menunjukkan bahwa sekitar 68% lesi karies dapat dihentikan dalam dua tahun setelah aplikasi tahunan atau dua tahunan SDF. Dalam masa tindak lanjut 30 bulan, SDF menunjukkan tingkat keberhasilan sekitar 48% lebih tinggi dalam menghentikan perkembangan karies dibandingkan kelompok kontrol.

Berdasarkan hasil tersebut, *American Academy of Pediatric Dentistry* (AAPD) merekomendasikan penggunaan SDF sebagai bagian dari program manajemen karies yang komprehensif pada gigi sulung. Namun demikian, AAPD juga menekankan perlunya pemantauan berkala berdasarkan aktivitas penyakit dan masing-masing pasien, hingga bukti ilmiah dengan tingkat gigi tersedia (AAPD, 2020; Park, 2013).



fluoride (SDF)

Karies *nonrestoratif* dapat menjadi strategi alternatif untuk perawatan gigi, terutama bagi mereka yang tidak dapat mentolerir perawatan karies *nonrestoratif* lebih rumit. Perawatan karies *nonrestoratif* memungkinkan

pengendalian karies yang berkelanjutan dengan mengendalikan infeksi bakteri dan *remineralisasi* gigi. Terapi *Silver diamine fluoride* (SDF) adalah contoh dasar dari perawatan karies *nonrestoratif*. SDF adalah larutan tanpa warna dengan antimikroba dan *remineralisasi* yang tepat. SDF umumnya tersedia dalam larutan 38% yang mengandung 253.900 ppm Silver dan 44.800 ppm fluorida. Silver adalah Fluorida meningkatkan *remineralisasi* dan menghambat demineralisasi gigi di bawah tantangan asam (Yan *et al.*, 2022b). SDF juga mencegah degradasi kolagen dentin melalui penghambatan peptidase proteolitik dalam dentin dan saliva. Tinjauan sistematis telah menyimpulkan bahwa SDF adalah agen kariostatik yang efektif untuk menahan karies. Terapi SDF yang sederhana, tidak menimbulkan rasa sakit, biayanya murah, dan tidak menghasilkan aerosol. Metode ini cocok untuk orang yang tidak dapat menjalani perawatan gigi konvensional. *Silver diamine fluoride* (SDF) juga dapat digunakan untuk merawat anak kecil yang masih terlalu muda untuk menerima perawatan restoratif konvensional di kursi gigi. Selain itu, terapi ini juga dapat digunakan untuk merawat orang dewasa yang lebih tua yang memiliki akses terbatas ke klinik gigi, serta orang-orang dengan kebutuhan khusus yang tidak dapat bekerja sama dengan perawatan gigi. (Yan *et al.*, 2022a)

Silver diamine fluoride ($\text{Ag}(\text{NH}_3)_2\text{F}$) merupakan larutan alkali tidak berwarna yang pada pH 10 mengandung 24,4–28,8% Silver, 5,0–5,9% *fluoride*, dan 8% amonia. SDF diproduksi dengan konsentrasi berbeda, seperti 10%, 12%, 30%, dan 38%. Meskipun sediaan SDF 12% dan 30% tersedia di pasar komersial, sebagian besar produk SDF disiapkan pada konsentrasi 38%. Studi telah mengungkapkan bahwa SDF 12% tidak seefektif SDF 38% dalam menghentikan karies pada anak. SDF adalah agen kariostatik pada manajemen karies non invasif, aman, sederhana, dan hemat biaya sebanding dengan aplikasi *fluoride* varnish. (Young *et al.*, 2021)

Panduan AAPD mengindikasikan penggunaan SDF, antara lain a) pasien berisiko karies tinggi dengan lesi karies aktif pada gigi anterior atau posterior; b) lesi karies berkavitas pada individu yang mengalami hambatan dalam manajemen perilaku atau manajemen medis; c) pasien dengan lesi karies multipel yang mungkin tidak semua dirawat dalam satu kunjungan; d) sulit untuk merawat lesi karies gigi yang berlubang; e) pasien tanpa akses atau sulit mengakses fasilitas perawatan kesehatan gigi; f) lesi karies aktif tanpa tanda klinis keterlibatan pulpa; g) gigi molar dan insisivus yang mengalami hipomineralisasi untuk mengurangi sensitivitas. Kontra indikasi penggunaan SDF, antara lain a) tanda atau gejala klinis maupun radiografi terdapat keterlibatan pulpa seperti abses atau fistula gigi dan juga pada gigi dengan pulpitis ireversibel; b) kalium iodida (KI) adalah kontraindikasi pada wanita hamil atau menyusui, pasien yang menjalani terapi kelenjar tiroid atau dalam atau pasien yang diketahui alergi terhadap kalium atau yodium; c) karies, mukositis, stomatitis; d) pasien dengan alergi terhadap amonia. (Young *et al.*, 2021)



perawatan SDF dinilai dengan penghentian dari karies. Pigmentasi berbeda pada lesi karies aktif dan karies terhenti berpigmen gelap, berbeda dengan lesi aktif yang kuning atau kecoklatan. Perbedaan antara lesi karies aktif dan

inaktif dapat dibuat atas dasar kombinasi kriteria visual dan taktil. Transisi dari lesi aktif menjadi lesi yang terhenti/tidak aktif disertai dengan perubahan karakteristik dari fitur permukaan lesi. Fotografi juga dapat membantu lebih akurat dalam menilai apakah lesi karies telah berkembang daripada mengandalkan ingatan atau deskripsi tertulis. Pada molar incisor hypomineralisation atau hipersensitivitas dentin, keberhasilan SDF dinilai dengan pengurangan sensitivitas melalui tes semprotan udara dengan three-way syringe. (Lokitsataporn and Wattanarat, 2022)

Pewarnaan hitam dari SDF memengaruhi tampilan estetik seorang anak, hal ini dapat menjadi alasan bagi orang tua untuk menolak perawatan atau dokter gigi enggan merekomendasikannya. Pewarnaan pada gigi posterior seringkali lebih dapat diterima daripada pewarnaan pada gigi anterior. Meskipun pewarnaan pada gigi anterior tidak diinginkan, kebanyakan orang tua lebih memilih opsi ini daripada teknik perilaku lanjutan seperti sedasi atau anestesi umum. Faktor lainnya juga mungkin memengaruhi penerimaan dalam perawatan SDF seperti pendidikan orang tua, tingkat ekonomi keluarga, etnis, dan kerja sama anak. (Mei, Lo and Chu, 2018)

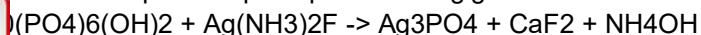
Pengaplikasian SDF pada gigi, kelebihan larutan dapat mengalir ke jaringan sekitarnya, seperti gingiva dan pulpa; SDF yang telah mengalir ke gingiva dapat menyebabkan eritema atau stain (yang biasanya hilang dalam waktu >48 jam tanpa perawatan). Hal ini karena SDF bersifat toksik terhadap fibroblas gingiva manusia. Selain itu, ketika SDF diaplikasikan pada karies yang dalam, kekerasan mikro meningkat dari permukaan lesi hingga lebih dari 0,2 mm di bawah dentin dan ion Silver SDF ditemukan pada dentin yang sehat di bawah dentin karies. Ini berarti SDF dapat mengalir melalui tubulus dentin lebih dalam daripada area yang diaplikasikan sehingga lebih dekat ke pulpa. SDF dapat bersifat toksik bagi sel pulpa. Selain itu, dilaporkan bahwa aksi sitotoksik dari *hidroksiapatit* yang diberi SDF bertahan setelah 7 hari pembilasan air. Hal itu dikhawatirkan bahwa ion reaktif tingkat tinggi dalam SDF dapat menginduksi efek sitotoksik pada kompleks dentin-pulpa. (Fajriani, Marhamah, Horax S., Katu H., 2023)

1.2.2.1 Mekanisme kerja *Silver diamine fluoride*

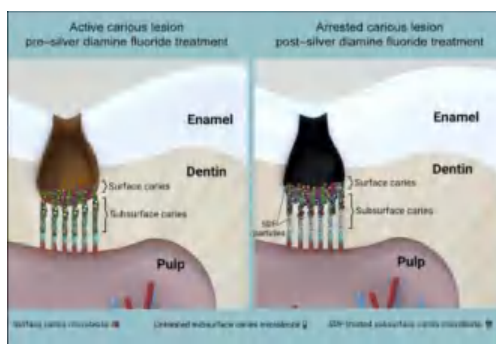
Mekanisme kerja SDF sehingga memiliki efek antikaries, aksi antibakteri langsung dari ion Silver yang terkandung di dalamnya. Ion Silver memengaruhi bakteri secara berinteraksi dengan kelompok protein sulfhydryl dan DNA bakteri untuk menghambat sintesis dinding sel bakteri, sintesis DNA, dan menginduksi kegagalan mitokondria. Sifat bakterisida pada tingkatan makro, memberi efek pembunuhan bakteri dan menghambat pembentukan biofilm. Melalui mekanisme ini, permukaan dentin terdemineralisasi yang dirawat dengan SDF memiliki



; kariogenik yang jauh lebih sedikit dibandingkan dengan yang SDF, melalui pengendapan Silver fosfat atau Silver klorida yang tkan kekerasan lesi dan bertindak sebagai lapisan pelindung gi, dan dapat mengurangi patensi tubulus dentin melalui *hidroksiapatit* yang larut rendah dan tahan asam, yang dapat nsi terhadap karies pada permukaan gigi.



Remineralisasi mineral gigi anorganik terdemineralisasi didukung oleh ion fluorida dalam SDF dan fluorapatit, terbentuk Silver fosfat dan kalsium fluorida, menghasilkan permukaan yang lebih tahan terhadap pelarutan asam. efek penghambatan pada matrix metalloproteinase dan cathepsins, enzim proteolitik yang bertanggung jawab untuk degradasi kolagen pada dentin ketika mengalami kerusakan karena proses karies. Ion Silver mampu mengurangi degradasi kolagen.(Fajriani, Marhamah, Horax S., Katu H., 2023)



Gambar 5. Keberhasilan perawatan SDF dinilai dengan terhentinya perkembangan lesi karies. Lesi karies aktif dan karies terhenti memiliki pigmen warna dan kekerasan yang berbeda

Sumber (Fajriani, Marhamah, Horax S., Katu H., 2023)

SDF dapat dengan cepat diserap ke dalam dentin. Studi in vitro pada penetrasi SDF ke dalam struktur gigi menemukan bahwa SDF menembus kira-kira 2 µm ke dalam email dan 50-200 µm ke dalam dentin.

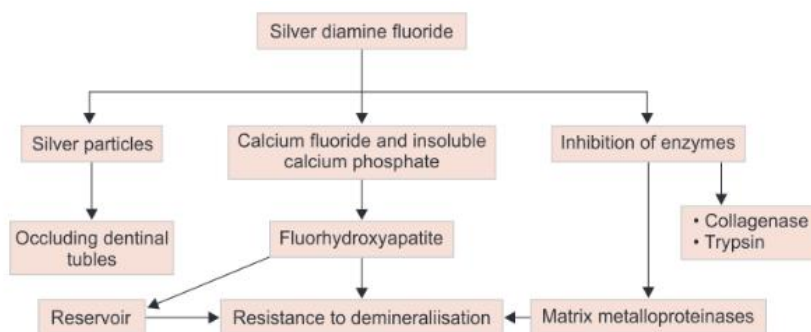
Ada lima mekanisme yang mungkin terjadi pada aksi SDF pada karies gigi.(Surendranath, Krishnappa and Srinath, 2022)

1. Obturasi Tubulus Dentin: Karies dapat dicegah dengan obturasi tubulus dentin karena invasi karies terutama melalui tubulus. Silver dan senyawanya menyumbat tubulus dan mencegah invasi dan difusi asam. Mikroorganisme dalam dentin dibunuh oleh aksi molekuler Silver. Hal ini efektif dalam mengurangi *S. mutans* dalam tubulus dentin.
2. Produk Reaksi SDF dan Kandungan Mineral Gigi: *Fluoride* meningkatkan ketahanan dentin terhadap dekalsifikasi dan mengurangi penetrasi asam ke lapisan dentin yang lebih dalam. Ion fluorida dalam SDF menembus hingga kedalaman 50-100 mikron dalam dentin. Kalsium fluorida dan Silver fosfat dapat dihasilkan sebagai hasil interaksi SDF dengan kristal hidroksiapatit. Kalsium fosfat bertindak sebagai reservoir untuk fluorapatit. Mekanisme enzimatik dari Produk Reaksi: Penghambatan enzim dan antibakterial yang diinduksi oleh dekstran bertanggung jawab atas sifat antibakterial. Dentin yang diberi SDF menghasilkan peningkatan resistensi terhadap karies, kariesogenase dan tripsin.



4. Penghambatan Matrix Metalloproteinases: MMPs memecah komponen ekstraseluler dan MMPs dalam saliva dan dentin berperan penting dalam proses karies dentin. Sekitar 38% SDF telah menunjukkan efek penghambatan pada MMP-2, MMP-8, dan MMP-9 dan membantu dalam menghentikan proses karies dentin.
5. Pembentukan *Fluorhidroksiapatit*: SDF bereaksi dengan kalsium dan fosfat dalam saliva dan membentuk *fluorhidroksiapatit*. Sifat basa dari SDF membantu proses ini.

Silver diamine fluoride memiliki efek antibakteri yang signifikan terhadap streptokokus dan actinomyces serta dapat terakumulasi di dalam biofilm. Lapisan padat yang sangat termineralisasi terbentuk pada aplikasi SDF dan tebalnya sekitar 150 mikron dan juga kandungan mineralnya lebih banyak jika dibandingkan dengan dentin yang terkena dampak yang menyebabkan peningkatan kekerasan mikro. Secara signifikan mengurangi streptococcus mutans dalam saliva dan juga memiliki aktivitas antijamur terhadap candida. Fluorida menghambat enzim enolase dan proton translokasi ATP sehingga menghambat aktivitas metabolisme bakteri dan Silver juga mengurangi aktivitas metabolisme yang berkaitan dengan protein bakteri. Baik Silver maupun fluorida memiliki efek sinergis. Aplikasi 38% SDF secara signifikan dapat mencegah karies gigi pada anak usia prasekolah dan efeknya aman dan cepat. Resistensi mikroba terhadap SDF adalah rendah. Mekanisme *Silver diamine fluoride* dirangkum dalam flowchart berikut : (Surendranath, Krishnappa and Srinath, 2022)



Gambar 6. Mekanisme kerja Silver diamina fluoride
Sumber : (Surendranath, Krishnappa and Srinath, 2022)

1.2.2.2 Kompleks dentin-pulpa terhadap Silver diamide fluoride



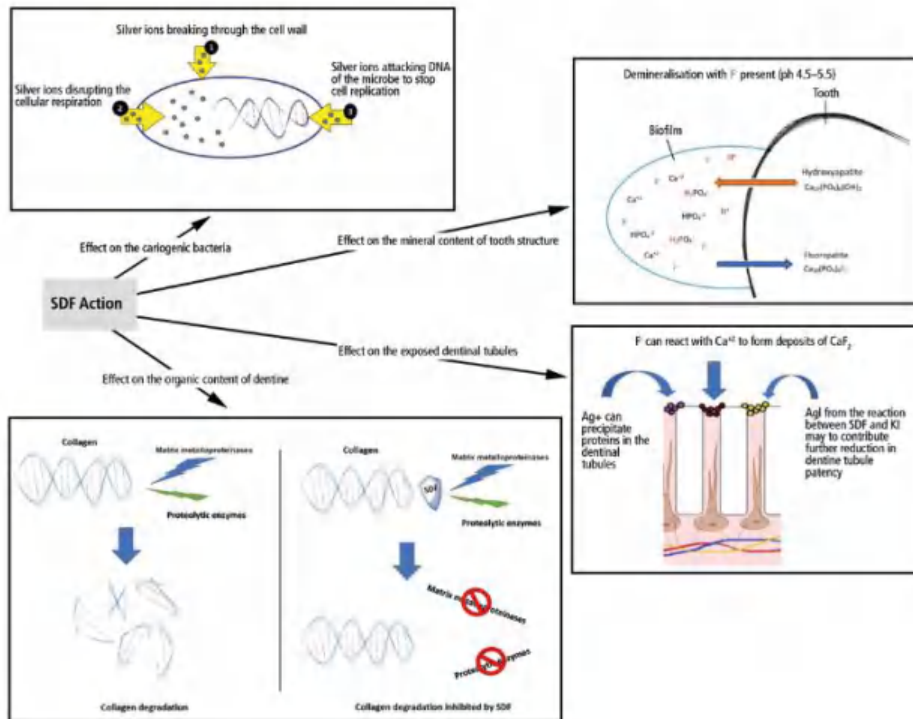
Optimized using
trial version
www.balesio.com

Dentin-pulpa memiliki reaksi defensif terhadap zat-zat iritan dari asam yang dihasilkan oleh bakteri mulut, iritasi mekanis oleh atau iritasi kimiawi dari bahan restorasi. Pada lesi karies yang dalam dan produk sampingan metaboliknya dapat melewati tubulus pulpa gigi bahkan tanpa kontak langsung dengan jaringan pulpa. Ini adalah salah satu faktor utama yang menyebabkan kerusakan pulpa. Penggunaan SDF dalam perawatan kesehatan mulut.

SDF mengandung konsentrasi tinggi dari ion fluor dan Silver, yang dapat membunuh dan menghambat pertumbuhan mikroorganisme dalam rongga yang dalam (Mei, Li, *et al.*, 2013). SDF juga mengurangi aktivitas metabolisme bakteri (Ishiguro *et al.*, 2019). Penurunan mikroorganisme dan produk sampingannya dapat mengurangi iritasi pada pulpa gigi. Selain itu, endapan Silver terdeteksi pada permukaan dentin yang terdemineralisasi setelah aplikasi SDF. Endapan Silver dapat memblokir tubulus dentin dan mencegah mikroorganisme dan produk sampingannya mencapai pulpa (Li *et al.*, 2019).

Peradangan ringan dan respon pulpa yang normal teramati ketika SDF diaplikasikan ke dalam kavitas yang dalam tanpa paparan pulpa, bahkan pada kasus dimana ketebalan dentin yang tersisa adalah 0,25 mm hingga 0,50 mm (Korwar *et al.*, 2015). Kompleks dentin-pulp memiliki reaksi pertahanan terhadap iritan dari lingkungan, seperti asam yang dihasilkan oleh bakteri mulut, iritasi mekanis oleh prosedur operasi, atau iritasi kimiawi dari bahan restorasi. Pada lesi karies yang dalam, mikroorganisme dan produk sampingan metaboliknya dapat melewati tubulus dentin dan mengiritasi pulpa gigi bahkan tanpa kontak langsung dengan jaringan pulpa gigi. Hal ini merupakan salah satu faktor utama yang menyebabkan kerusakan pulpa yang bersifat reversibel atau ireversibel (Yu and Abbott, 2007). Iritasi pada lesi karies ini menimbulkan respon inflamasi pulpa gigi. Intensitas respon inflamasi mencerminkan status kompleks dentin pulpa dan tingkat cedera. Pengaplikasian SDF dapat menghalangi iritasi kavitas mencapai pulpa (Li *et al.*, 2019). SDF mengandung konsentrasi tinggi dari *fluoride* dan ion Silver, yang dapat membasmi dan menghambat pertumbuhan mikroorganisme dalam rongga yang dalam (Mei, Li, *et al.*, 2013). SDF juga mengurangi aktivitas metabolisme bakteri (Ishiguro *et al.*, 2019). Penurunan mikroorganisme dan produk sampingannya dapat mengurangi iritasi pada pulpa gigi. Selain itu, endapan Silver terdeteksi pada permukaan dentin yang terdemineralisasi setelah aplikasi SDF (Mei, Ito, *et al.*, 2013). Endapan Silver dapat memblokir tubulus dentin dan mencegah mikroorganisme dan produk sampingannya mencapai pulpa. Selain itu, permukaan menjadi tahan terhadap perlekatan bakteri. Namun, dalam penelitian oleh Hosoya dkk. pembentukan dentin tersier diamati pada satu gigi dengan aplikasi langsung SDF pada pulpa gigi setelah 30 hari. Ruang pulpa yang berlubang ditutup dengan dentin tersier yang terbentuk. (Zaeneldin, Yu and Chu, 2022)





Gambar 7. Representasi gambar yang merangkum tindakan utama SDF pada 1) bakteri biofilm 2) kandungan mineral jaringan gigi 3) tubulus dentin yang terpapar dan 4) penghambatan degradasi kolagen (dentin)
Sumber : (Young et al., 2021)

1.2.2.3 SDF menyebabkan pembentukan dentin tersier

Perubahan aktivitas sel pulpa umumnya diamati pada gigi dengan karies gigi, bahkan pada gigi dengan karies email tahap awal. Perubahan ini diekspresikan oleh perubahan ultrastruktural pada rasio sitoplasma terhadap nukleus yang diamati secara histologis. Odontoblas dalam pulpa yang dekat dengan lesi karies menunjukkan penurunan yang signifikan dalam ukuran dan tingkat aktivitas. Status odontoblas yang dekat dengan lesi karies dengan pulp capping indirek SDF berbeda dengan tanpa perawatan apapun. Adanya odontoblas pipih yang utuh diamati di dalam pulpa yang dekat dengan area aplikasi SDF. Bentuk odontoblas yang pipih dapat menunjukkan status tidak aktifnya sel setelah mengeluarkan dentin tersier. Perubahan aktivitas odontoblas oleh pulp capping indirek SDF ke pulpa gigi juga dapat dibuktikan



SDF mendorong pembentukan dentin tersier dengan mengontrol tingkat keparahan iritasi. Tingkat iritasi yang parah menyebabkan nekrosis pada pulpa gigi, sedangkan tingkat iritasi pulpa yang ringan hingga sedang membantu dalam pembentukan dentin tersier (Klinge, 2001). Semakin parah trauma/iritasi pada pulpa, semakin tinggi pembentukan dentin tersier. Trauma ini bisa disebabkan oleh mikroorganisme dan zat sisa yang dihasilkan tindakan operasi, atau bahan restorasi yang digunakan dalam penelitian oleh Korwar dkk., (Korwar *et al.*, 2015) desain rongga dan teknik operasi yang sama dilakukan untuk mengontrol variabel yang timbul prosedur operasi. Hasil penelitian mereka menunjukkan pembentukan dentin tersier berhubungan dengan bahan pelapis yang digunakan karena aplikasi SDF mampu memblokir tubulus dentin akibat pengendapan ion dan efek *remineralisasi*. rongga dengan SDF dapat membantu mencegah atau melemahkan efek mikroba pada pulpa gigi. Selain itu, SDF sendiri dapat menyebabkan iritasi ringan pada pulpa. Iritasi ini memulai mekanisme pertahanan pulpa tanpa menyebabkan kerusakan permanen pada pulpa. Oleh karena itu, SDF dapat bertanggung jawab untuk menjaga keseimbangan antara cedera dan perbaikan. (Zaeneldin, Yu and Chu, 2022)

1.2.2.4 Teknik Aplikasi *Silver diamine fluoride* (SDF)

Persiapan sebelum pengaplikasian *Silver diamine fluoride* (SDF) perlu menyiapkan alat dan bahan. Adapun alat dan bahan yang perlu dipersiapkan adalah sikat gigi, *petroleum jelly*, *glass dappen dish*, *disposable applicators (microbrush)*, *cotton rolls* dan SDF solution. Adapun prosedur kerjanya adalah sebagai berikut: (Adiloğlu *et al.*, 2016) (Mackenzie, 2017). Setelah informed consent dan menginformasikan bagaimana penggunaan SDF dan aplikasi selanjutnya harus digunakan bersama dengan strategi manajemen dan pencegahan karies yang sudah ada.

Prosedur langkah demi langkah berikut ini didasarkan pada penelitian yang telah dipublikasikan dan pengalaman klinis. Ketika dikombinasikan dengan teknik manajemen karies invasif minimal lainnya seperti yang disajikan dalam artikel ini, diharapkan bahwa Penggabungan SDF ke dalam prosedur restoratif akan menghasilkan keuntungan yang signifikan untuk manajemen penyakit jangka panjang. Ada beberapa alternatif yang umum digunakan. Khususnya, pengeringan dengan gauze dan bukan dengan udara bertekanan untuk menghindari produksi aerosol mikroba selama aplikasi SDF. Berikut prosedur aplikasi SDF (Young *et al.*, 2021)

1. Penggunaan alat pelindung diri (APD) untuk pasien (kacamata pengaman, bib berlapis plastik, pelindung kulit dan pakaian lain seperti yang ditunjukkan) dan operator (kacamata pengaman, masker, sarung tangan, gaun, dll.) sangat disarankan. Penutup pelindung untuk melindungi permukaan lingkungan klinis juga disarankan.



...e dalam cawan plastik untuk segera digunakan; segera tutup
a. Satu tetes dapat mengobati hingga lima permukaan,
ukuran lesi atau permukaan.

ndungan ekstraoral opsional untuk bibir dan daerah sekitarnya
rakan petroleum jelly atau lip balm. Lip balm beraroma atau
pada lidah dapat digunakan untuk menutupi bau atau rasa yang
beberapa pasien. Melindungi jaringan lunak intraoral tidak
bahan tersebut dapat secara tidak sengaja mengenai lesi atau

- permukaan dan menghambat penyerapan SDF.
4. Isolasi permukaan gigi yang akan dirawat dan lindungi area lain yang berisiko terkena noda yang tidak diinginkan dengan menggunakan gauze, cotton rolls, absorbent triangles, a saliva ejector, dan/atau suction bite-block device. dental asisten dapat membantu, terutama ketika menerapkan SDF pada pasien muda atau situasi yang sulit.
5. Tidak diperlukan preparasi karies sebelum menerapkan SDF.
6. Keringkan area yang akan dirawat serta permukaan berisiko tinggi di sekitarnya dengan udara bertekanan untuk mengendalikan kelembapan berlebih. Keringkan dengan high-speed vacuum and/or cotton/gauze jika udara bertekanan tidak tersedia atau jika pengeringan tidak dapat ditoleransi dengan baik oleh pasien, atau jika aerosol menjadi masalah.
7. Oleskan pada lesi atau permukaan berisiko tinggi dengan SDF menggunakan mikrobrus dan biarkan penyerapan SDF melalui aksi kapiler selama minimal 1-3 menit. Jangan membilas, mengeringkan, atau meniupkan udara bertekanan saat SDF diserap. Beberapa dokter lebih suka mengoleskan SDF secara perlahan ke dalam lesi atau permukaan saat mengoleskan, untuk melepaskan tegangan permukaan cairan. Hindari kontak SDF dengan struktur yang tidak diinginkan. Setelah menunggu setidaknya 1 menit hingga SDF terserap, bersihkan sisa SDF dengan kapas.
8. Oleskan *Pernis* seperti *Pernis fluoride* di atas SDF (opsional) untuk menjaga agar SDF tetap bersentuhan dengan lesi karies atau permukaan yang berisiko tinggi selama mungkin, mencegah air liur mengencerkan SDF, mengurangi risiko noda yang tidak diinginkan pada permukaan gigi lainnya, dan untuk menutupi rasa dari SDF.
9. Bersihkan dengan membawa semua bahan dengan hati-hati ke tempat sampah sambil menghindari kontak atau tetesan, misalnya dengan membalikkan sarung tangan.



mbar klinis (a) sebelum, dan (b) setelah menggunakan SDF.
Sumber ((Brunet-Llobet et al., 2022)



(*Holothuria scabra*)

upakan salah satu komoditas perikanan yang memiliki nilai

ekonomis cukup tinggi dan menjadi salah satu komoditas ekspor yang cukup besar di Indonesia. Pemanfaatan teripang di Indonesia kurang populer disebabkan penampilan yang kurang diminati oleh konsumen.

Teripang memiliki bentuk tubuh lonjong memanjang seperti mentimun, memiliki tekstur licin, berduri dan berwarna hijau, kehitaman, hingga merah terang atau putih dengan bercak kehitaman. Salah satu jenis teripang yang ada di perairan Indonesia adalah teripang pasir. Teripang pasir (*Holothuria scabra*) berasal dari keluarga Holothuriidae dengan ciri-ciri morfologi memiliki 20 tentakel sebagai alat gerak, kaki tabung nampak jelas serta memiliki pohon pernapasan. Sisi atas memiliki warna yang gelap atau kehitaman, sedangkan sisi bawah memiliki warna yang terang sehingga mudah dibedakan kedua sisinya (Nurwidodo et al, 2018). (Wulansari *et al.*, 2023) Teripang kaya akan mineral, kolagen dan antioksidan yang memiliki potensi atau manfaat kesehatan sehingga banyak digunakan sebagai bahan baku nutraceutical. Kandungan proksimat teripang pasir menurut Karnila et al (2011) antara lain kadar protein sebesar 9,94%; kadar lemak 0,54%; kadar air 87,03%; kadar abu 1,86% dan kadar karbohidrat 0.64% dengan persentase berat daging teripang rata-rata 38,26%. (Wulansari *et al.*, 2023)

1.2.4.1. Klasifikasi taksonomi *Holothuria scabra*

Klasifikasi taksonomi *H. scabra* adalah sebagai berikut (Massin, 1999):

Kerajaan : Animalia
Phylum : *Echinodermata*
Kelas : *Holothuroidea*
Pesanan : *Aspidochirotida*
Keluarga : *Holothuriidae*
Genus : *Holothuria* Spesies *Scabra*

Habitat Alami Dalam ulasannya, (Hamel *et al.*, 2001) menjelaskan hasil pengamatan dari berbagai peneliti mengenai preferensi habitat *H. scabra*. Di habitat aslinya di seluruh wilayah, *Holothuria scabra* dewasa diamati lebih menyukai daerah pantai yang tenang dengan substrat berlumpur berpasir daripada terumbu karang. Mereka juga diamati dapat mentolerir salinitas rendah, dan kadang-kadang bahkan ditemukan di dekat muara. Sebuah studi menunjukkan kemampuan *H. scabra* untuk mentolerir salinitas air serendah 20 p.s.u dengan menggali ke dalam sedimen. Juvenil juga diamati lebih menyukai butiran berukuran sedang (0,4 mm) sebagai substrat dan daerah di mana lamun berlimpah, terutama dari spesies *Thalassia hemprichii* dan *Enhalus acoroides*. (Junus, Kwong and Khoo, 2018). Di Indonesia Bagian Timur habitat *Holothuria scabra* seperti Garongkong, Kabupaten Barru, Pulau Iqkep, Teluk Laikang Kabupaten Takalar. (Tangko and Mustafa,



1.2.4.2. Manfaat teripang pasir (*Holothuria scabra*)

(Ollu, Pandarangga and Ndaong, 2019) Pemberian ekstrak teripang pasir pada luka terbuka berpengaruh terhadap proses penyembuhan luka. Teripang pasir mengandung saponin glikosida yang berfungsi sebagai anti bakteri, asam lemak, serta *Glutathione* dan fenol yang berfungsi sebagai antioksidan kuat. Saponin dan flavonoid menstimulasi makrofag yang dapat meningkatkan kadar grow factor yang berperan dalam peningkatan proliferasi dan migrasi fibroblast, sehingga dapat mempercepat proses penyembuhan luka tersebut. Peningkatan fibroblast juga turut meningkatkan sintesis kolagen. Teripang pasir sendiri juga diketahui mengandung kolagen yang tinggi yaitu sebesar 80–86%. Tipe kolagen yang terkandung dalam teripang pasir antara lain amida A, amida B, amida I, amida II dan amida III. (Wulansari *et al.*, 2023)

Teripang pasir (*Holothuria scabra*) merupakan salah satu bahan alam yang kaya akan metabolit sekunder, diantaranya steroid, sapogenin, saponin, triterpenoid, *glycosaminoglycan*, lektin, alkaloid, fenol dan flavonoid (Bordbar *et al.*, 2011). Berdasarkan kandungan senyawa bioaktif yang dimilikinya, *H. scabra* dapat digunakan sebagai antikoagulan dan antitrombotik, menurunkan kadar kolesterol dan lemak darah, antikanker dan antitumor, antibakteri, imunostimulan, antijamur, antivirus, antimalaria dan antirematik (Farouk *et al.*, 2007). Berdasarkan beberapa penelitian *H. scabra* telah terbukti sebagai agen antibakteri yang potensial. Potensi ekstrak antibakteri dari *H. scabra* dapat berasal dari adanya agen antibakteri yaitu steroid (Bordbar *et al.*, 2011), saponin (Abraham *et al.*, 2002), dan triterpenoid (Farouk *et al.*, 2007) (Nimah, Ma'ruf and Trianto, 2012) Teripang yang termasuk dalam filum *Echinodermata*, famili *Holothuriidae*, kelas *Holothuroidea*, merupakan sumber daya laut yang penting karena memiliki khasiat sebagai obat yang telah diketahui selain nilai gizinya. Banyak penelitian yang telah melaporkan aktivitas farmakologi senyawa aktif teripang seperti bivittoside, CFC-3, colochiroside A, ds-echinoside A, echinoside A, frondoside A, holothurin B, magnumoside A1, magnumoside A2, magnumoside A2, magnumoside A3, magnumoside A4, magnumoside B1, nobilicide D, patagonicoside A, pentactasides I, philinopside A, stichoposide A, dan stichorrenoside D.). (Nimah, Ma'ruf and Trianto, 2012)

Pranweerapaiboon *et al*18 mempelajari efek anti-inflamasi dari ekstrak *H. scabra* pada peradangan yang diinduksi oleh lipopolisakarida (LPS) dan menemukan bahwa fraksi etil asetat dari ekstrak *H. scabra* menghambat sintesis sitokin proinflamasi, khususnya NO, iNOS, interleukin-1 β (IL-1 β), prostaglandin E2 (PGE2), dan TNF- α . Dalam publikasi penelitian berikutnya, mereka menyatakan bahwa Ekstrak metanol *H. scabra* mengurangi kelangsungan hidup sel kanker pada



u apoptosis dengan mengakumulasi ROS intraseluler yang gkatan regulasi jalur pensinyalan JNK dan p38.19 Satu studi in ihwa scabraside D dari *H. scabra* menginduksi apoptosis dan iogenesis, invasi, dan metastasis pada kolangiokarsinoma ekanan ekspresi iNOS dan STAT-3.20. Namun, belum ada ivitas penghambatan KEAP1 dan iNOS pada jalur antioksidan n senyawa aktif *H. scabra*. Oleh karena itu, mengevaluasi efek

antioksidan dan antiinflamasi dari senyawa aktif dalam teripang sangat penting.(Wargasetia *et al.*, 2023)



Gambar 9. Teripang pasir (*Holothuria scabra*)
sumber : https://id.wikipedia.org/wiki/Teripang_pasir

1.2.5 *Glutathione*

Sistem antioksidan dan redoks merupakan mekanisme pertahanan terhadap oksidasi yang menyertai aktivitas vital dan kondisi penyakit, dan disfungsi keduanya menyebabkan stres oksidatif yang memperburuk berbagai cedera. *Glutathione* adalah tiol nonprotein yang paling melimpah di dalam sel dan memainkan peran pleiotropik di antara banyak antioksidan dengan berat molekul rendah dan molekul redoks. Fungsi anti oksidatif *Glutathione* diekspresikan dengan interaksi langsung dengan spesies oksigen reaktif (ROS) atau elektron ke sistem redoks lainnya, seperti *Glutathione* peroksidase (GPX) dan glutaredoxin (Grx).(Fujii *et al.*, 2014).(Meyer *et al.*, no date) Selain antioksidan dan donasi elektron, *Glutathione* diperlukan untuk mempertahankan homeostasis pada hewan, seperti detoksifikasi, dengan membentuk konjugasi dengan toksik dan penekanan apoptosis.(Awasthi *et al.*, 2009)(Franco and Cidlowski, 2009)

Glutathione hadir dalam bentuk tereduksi (GSH) atau bentuk teroksidasi (GSSG) di mana dua molekul dihubungkan oleh ikatan disulfida. Keseimbangan redoks *Glutathione* mempengaruhi homeostasis seluler. *Glutathione* juga diperlukan untuk mediasi ROS transduksi sinyal intraseluler dengan mempertahankan potensial redoks di dalam sel, karena tiol protein reaktif yang hanya dapat hidup dalam lingkungan reduksi adalah akseptor umum dari sinyal ROS. Tingkat *Glutathione*

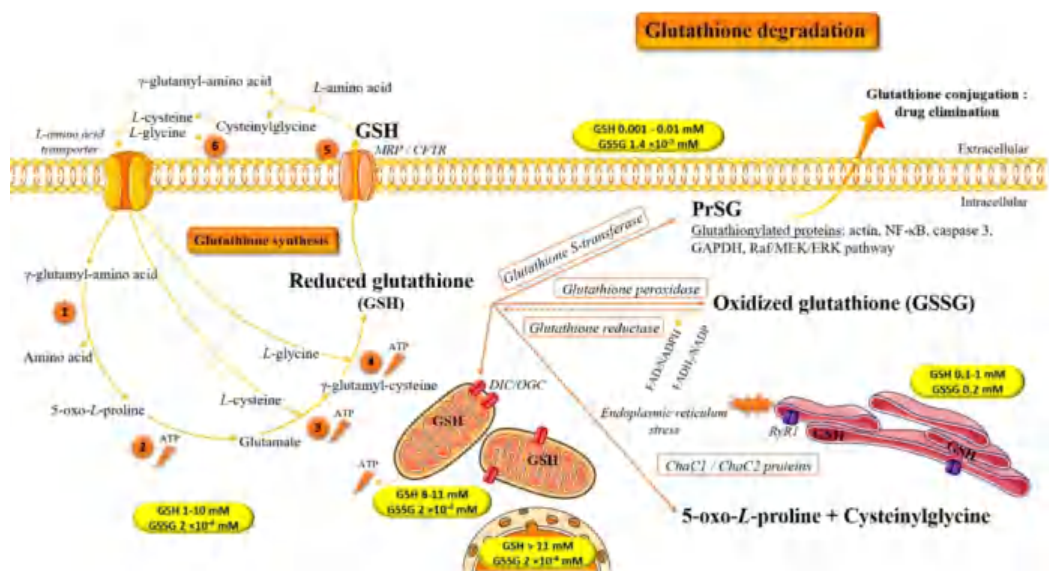


n sintesis de novo dari asam amino penyusun, Glu, Cys dan ulang GSSG. Sintesis de novo *Glutathione* dikatalisis oleh dua steine synthetase (γ -GCS) dan *Glutathione* synthetase (2014) *Glutathione* teroksidasi didaur ulang oleh *Glutathione* menggunakan NADPH yang sebagian besar disediakan dari jalur atau diekspor oleh protein resistensi multiobat (MRP).(Ballatori

et al., 2010) Konjugasi *glutathione* dari senyawa xenobiotik dan S-nitroso*Glutathione* (GSNO) juga diekspor keluar dari sel dan pada akhirnya diekskresikan oleh ginjal. Transnitrosilasi dari GSNO dalam plasma darah terlibat dalam vasodilatasi dan perlindungan jantung. (Foster Matthew W., Hess Douglas T., 2011)

Glutathione memiliki peran penting sebagai antioksidan yang berfungsi dengan berbagai mekanisme seperti metalhelator dan penangkal radikal. *Glutathione* merupakan penyangga redoks tiol-disulfida intraseluler yang paling umum dan paling penting dalam sel mamalia. Bentuk aktif *Glutathione* disebut *Glutathione* tereduksi (GSH), tripeptida yang larut dalam air yang mengandung sistein, asam glutamat, dan glisin yang berkontribusi pada protein non-protein intraseluler. (Kim *et al.*, 2021)

Glutathione (GSH) dianggap sebagai salah satu tiol non-protein intraseluler (NPSH) yang paling umum yang bertindak sebagai agen pereduksi dalam sel mamalia. NPSH adalah anti-oksidan yang dapat bertindak sebagai penghilang logam dan penangkal radikal. (Sayed *et al.*, 2018) GSH sebelumnya telah digunakan sebagai pelapis biomimetik pada partikel Silver untuk meningkatkan interaksi dengan sistem biologis yang kompleks dan meningkatkan kelarutan dalam air. (Sayed *et al.*, 2018)



Gambar 10. Homeostasis glutathione tereduksi (GSH) dan teroksidasi/disulfida (GSSG) di dalam sel

Sumber : (Lorraine and Nancy, 2018)



dikendalikan oleh enzim dari siklus Meister: 1. γ-Glutamil Oksoprolinase. 3. γ-Glutamil-sistein ligase. 4. GS; 5. γ-Glutamil enzim terakhir ini berkontribusi pada katabolisme GSH dengan *Glutathione*-spesifik γ-glutamylcyclotransferase, protein (EC 4.3.2.7) menangani katabolisme intraseluler. Setelah

sintesis, GSH didistribusikan di antara organel intraseluler oleh transporter seperti pembawa dikarboksilat (DIC) dan pembawa oksoglutarat (OGC) pada mitokondria dan reseptor thyranodine tipe 1 (RyR1) pada retikulum endoplasma. Protein terkait resistensi multi obat (MRP) dan regulator konduktansi transmembran fibrosis kistik (CFTR) bertanggung jawab atas eflux sel GSH. (Lorraine and Nancy, 2018)

Fungsi fisiologis *Glutathione* mencakup (i) pemeliharaan sistein dalam keadaan tereduksi di dalam protein; (ii) pembentukan kumpulan sistein; (iii) metabolisme estrogen, leukotrien, dan prostaglandin serta produksi deoksiribonukleotida; (v) pematangan gugus ofiron-sulfur dalam protein; dan (vi) transduksi sinyal redoks ke jaringan transkripsi sel; hingga (vii) pemeliharaan potensi redoks sel (Dickinson and Forman, 2002). Memang, sebagai hasil dari kemampuannya untuk eksis dalam keadaan redoks yang berbeda, GSH terlibat dalam proses pemeliharaan dan pengaturan aktivitas redoks tiol (forman henry jay, Zhang hongqiao, 2009)

GSH ditemukan di hampir setiap sel tubuh (Jana *et al.*, 2021), dan banyak terdapat dalam berbagai organ dan jaringan penting, seperti darah, hati, dan ginjal, di mana hati dan ginjal adalah organ sintetik, metabolisme, dan ekskresi utama GSH. Secara umum, GSH memainkan peran fisiologis penting dalam organisme, sementara GSSG perlu direduksi menjadi GSH untuk mencapai aktivitas fisiologis. GSH mempertahankan fungsi normal sistem imun dan memiliki efek antioksidan dan detoksifikasi yang jelas. Selain itu, struktur unik GSH membuatnya menjadi pemulung radikal bebas yang menonjol dalam tubuh (Rodrigues and Percival, 2019). Oleh karena itu, GSH memiliki keuntungan dari peran yang sangat baik dalam anti-penuaan, meningkatkan imunitas, dan aktivitas anti-tumor (Ferreira *et al.*, 2021). Ketika sejumlah kecil H_2O_2 dihasilkan dalam sel, GSH mereduksi H_2O_2 menjadi H_2O dengan GSH-Px, sambil dioksidasi menjadi GSSG. GSSG menerima H^+ dan direduksi menjadi GSH dengan GSH-R, sehingga reaksi pembersihan radikal bebas di dalam tubuh dapat terus berlangsung, sehingga melindungi struktur dan fungsi membran sel dari gangguan dan kerusakan oksida. Selain itu, GSH juga memiliki aktivitas sebagai pereda intoksikasi eksitatori neuronal, sehingga dapat dimanfaatkan untuk meredakan reaksi toksik dan samping yang ditimbulkan oleh kemoterapi pada pasien tumor ganas. (Li, Li and Qi, 2021)

Karakteristik reduksi kuat GSH dalam lingkungan mikro dapat digunakan untuk membelah nanopartikel responsif redoks tertentu untuk mencapai efek pelepasan terkendali dan target obat. Oleh karena itu, dalam tinjauan ini, kami berfokus secara terpisah pada prinsip desain, efek, dan potensi masalah berbagai obat nano berdasarkan sifat fisiologis GSH pada berbagai penyakit. Selain itu,

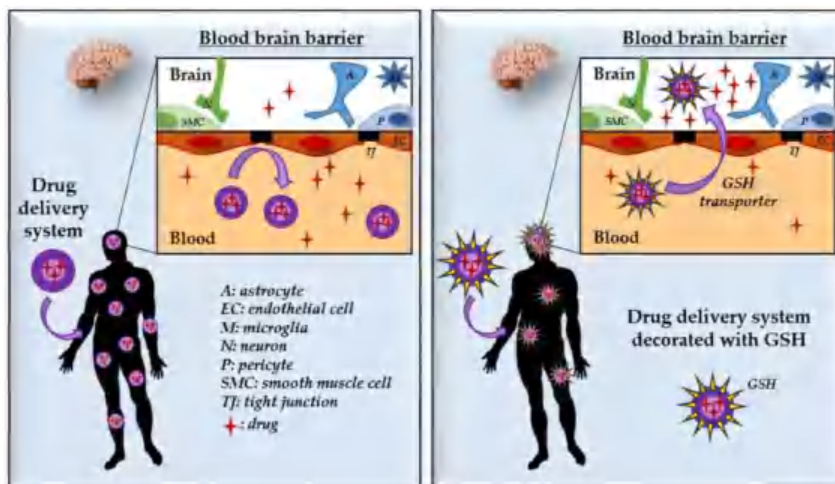
n strategi masa depan untuk mengembangkan obat nano juga mengandung aplikasi praktis. (Li, Li and Qi, 2021).



teknologi *Gluthathione*

inya investasi dan perkembangan pesat dalam beberapa tahun teknologi telah diterapkan di semua bidang ilmu dan teknologi pula, nanoteknologi memberikan pendekatan baru untuk

penghantaran obat, terutama penghantaran obat yang ditargetkan. Sistem penghantaran obat yang ditargetkan mengantarkan obat yang diinginkan ke bagian yang sakit dan mengurangi distribusi ke jaringan atau sel normal. Keuntungan nanopartikel sebagai sistem penghantaran obat dijelaskan sebagai berikut: (1) Melarutkan obat yang tidak larut dan mencegah degradasi obat dari tubuh; (2) memperpanjang waktu sirkulasi obat; (3) menunjukkan biokompatibilitas dan biodegradabilitas yang baik; (4) memiliki kapasitas pemuatan obat yang tinggi dan toksisitas rendah; (4) secara selektif mengantarkan obat ke target terapeutik, seperti jaringan tumor, sel tumor, sel stroma terkait tumor, dan suborganel (Shi *et al.*, 2017). Sejauh ini, banyak bahan seperti polimer, lipid, dan bahan anorganik telah dikembangkan dan digunakan sebagai pembawa obat untuk mengendalikan perilaku pelepasan obat (Mura, Nicolas and Couvreur, 2013). Selain itu, stimulasi respons redox sangat dihargai dalam pengobatan penyakit dan digunakan secara luas dalam pengiriman obat nanomedis (Huo *et al.*, 2014). Potensial redox dalam lingkungan mikro bersifat multivariabel dalam jaringan yang berbeda dan dapat digunakan untuk merancang sistem pengiriman yang sensitif terhadap redox. Oleh karena itu, desain dan pembuatan nanopartikel yang responsif terhadap *Glutathione* dapat menjadi pendekatan yang menjanjikan untuk pengiriman obat yang ditargetkan. (Li, Li and Qi, 2021)



Gambar 11. Representasi skematis dari hubungan antara teknologi nano dan Glutathione. Bagaimana GSH dapat membantu nanoteknologi untuk mencapai target mereka? Contoh pengiriman otak.

Sumber : (Lorraine and Nancy, 2018)



carang juga sedang diselidiki sebagai alat molekuler di tangan er untuk secara khusus mengantarkan obat ke otak atau untuk asan obat yang terkontrol di kompartemen intraseluler. e sistem saraf pusat merupakan salah satu tantangan farmasi nan makromolekul serta 98% molekul kecil dicegah oleh sawar ndisi fisiologis. Namun, pengiriman obat ke otak dapat dicapai

dengan memanfaatkan berbagai sistem transportasi khusus endogen dari penghalang biologis ini. Dalam beberapa tahun terakhir, GSH telah muncul sebagai kandidat potensial untuk memfasilitasi transkitosis yang dimediasi oleh reseptor dari pembawa nano. Transporter *Glutathione* yang bergantung pada natrium (aktif) memang ada pada semua spesies mamalia, dengan ekspresi preferensial di sistem saraf pusat dan sawar darah-otak (Kannan *et al.*, 2000). Konjugasi GSH pada beberapa bentuk farmasi dengan aman meningkatkan pengiriman berbagai obat yang dienkapsulasi dan asam nukleat ke otak. Kisah G-technology, sistem liposomal dengan lapisan polietilen glikol (PEG) yang dimodifikasi dengan GSH, dikembangkan sebagai contoh transfer yang berhasil dari pra-klinik ke klinik. (Lorraine and Nancy, 2018)

1.2.5.2 Efek *glutathione* tereduksi pada Silver Diamina *Fluoride*

Salah satu aplikasi SDF yang baru-baru ini disarankan adalah penggunaannya pada kavitas dalam untuk prosedur pulp-capping tidak langsung karena kemampuan SDF yang diklaim dapat menginduksi pembentukan dentin tersier. Meskipun aplikasi SDF telah terbukti aman dalam prosedur ini, selalu ada kekhawatiran tentang efek ion F dan Ag yang dilepaskan yang dapat dengan mudah berpenetrasi ke dalam dentin, terutama pada dentin yang mengalami demineralisasi yang tertinggal di bagian terdalam dari preparasi rongga pada prosedur pulp-capping tidak langsung, sitotoksitas SDF berhubungan dengan konstituen F dan Ag dengan interaksi sinergis antara kedua konstituen ini yang meningkatkan kerusakan sel dan meningkatkan stres oksidatif. Mekanisme peningkatan efek toksik dari Ag dan F berspekulasi bergantung pada peningkatan pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS) atau peroksidasi lipid yang disertai dengan penurunan kapasitas antioksidan total yang mengarah pada kematian dan inflamasi sel.

Dalam penelitian (Kim *et al.*, 2021), suplementasi larutan eksperimental dengan 5 mM atau 50 mM GSH menyebabkan penurunan efek toksik dari kedua pengenceran SDF pada waktu paparan 6 jam; namun, efek perlindungan ini hilang pada waktu paparan 24 jam untuk kedua konsentrasi GSH dengan 0,0038% SDF. Ini menegaskan temuan bahwa SDF memiliki efek jangka panjang bahkan pada konsentrasi rendah, yang bermanfaat untuk aplikasi antimikroba; meskipun demikian, hal ini juga menimbulkan kekhawatiran tentang sitotoksitasnya. Efek yang berkepanjangan ini disebut sebagai "efek zombie", di mana sel-sel mati bertindak sebagai reservoir Ag, yang selanjutnya mempengaruhi sel-sel sehat di dekatnya. reaksi antara SDF dan GSH.



F akan terikat sama spesi basa dari GSH. Interaksinya ini unak/keras. Ag⁺ dari SDF bertindak sebagai asam sedangkan itu bertindak sebagai basa. Jadi akan terbentuk senyawa

Seperti yang dinyatakan sebelumnya, baik Ag maupun F menyebabkan penipisan tingkat GSH, dengan demikian beberapa mekanisme yang dapat diusulkan untuk aksi GSH dalam melindungi sel pulpa dari kerusakan yang diinduksi oleh SDF adalah: (i) peningkatan kadar seluler GSH, (ii) pengurangan kadar ROS; dan/atau (iii) interaksi langsung GSH dengan Ag yang menghasilkan pembentukan kompleks yang membantu dalam detoksifikasi Ag. Kami GSH sebelumnya telah dipelajari karena kemampuannya untuk mengurangi perubahan warna yang diinduksi oleh SDF pada struktur gigi Proses di mana GSH mempengaruhi fungsi SDF masih belum jelas; namun, interaksi dengan Ag dan/atau keasaman GSH mungkin berkontribusi pada temuan saat ini. Efek demineralisasi dari agen pH rendah disarankan untuk merusak stabilitas presipitasi kristal pada permukaan dentin, dan ini mungkin berlaku untuk kelompok di mana 20% GSH diaplikasikan secara terpisah pada dentin setelah aplikasi SDF. Ion F dan Ag berkontribusi dalam pembentukan presipitat yang diinduksi oleh SDF. Akumulasi lapisan Ag yang signifikan dilaporkan pada permukaan dentin yang dirawat dengan SDF. GSH diketahui dapat berinteraksi dengan Silver, dan kami berspekulasi bahwa pembentukan kompleks ini dapat meminimalisir aksi Ag dalam membentuk kristal pada permukaan dentin. (Kim *et al.*, 2021)

1.3 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah efek bioaktif ekstrak *holothuria scabra* berbasis nano dan *Silver diamine fluoride* terhadap mineralisasi dan pembentukan dentin tersier: analisis in vivo.

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Secara umum, penelitian ini bertujuan untuk menilai efek bioaktif ekstrak *holothuria scabra* berbasis nano dan *Silver diamine fluoride* terhadap mineralisasi dentin dan pembentukan dentin tersier: analisis in vivo.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui efektivitas penetrasi *Silver diamine fluoride* dan ekstrak teripang pasir (*Holothuria scabra*) pada anatomi tubulus dentinalis.
2. Untuk mengetahui unsur mineral yang terkandung pada dentin setelah aplikasi *Silver diamine fluoride* dan ekstrak teripang pasir (*Holothuria scabra*) terhadap



di efektivitas *Silver diamine fluoride* dan ekstrak teripang pasir
a) terhadap pembentukan dentin tersier.

ntian

Praktis

an ini diharapkan dapat mendukung praktik kedokteran gigi

anak yang lebih biokompatibel dan berkelanjutan melalui pemanfaatan bahan alami dari biota laut, khususnya ekstrak teripang pasir, sebagai komponen biomaterial yang aman, efektif, dan ramah lingkungan dibandingkan bahan sintesis konvensional.

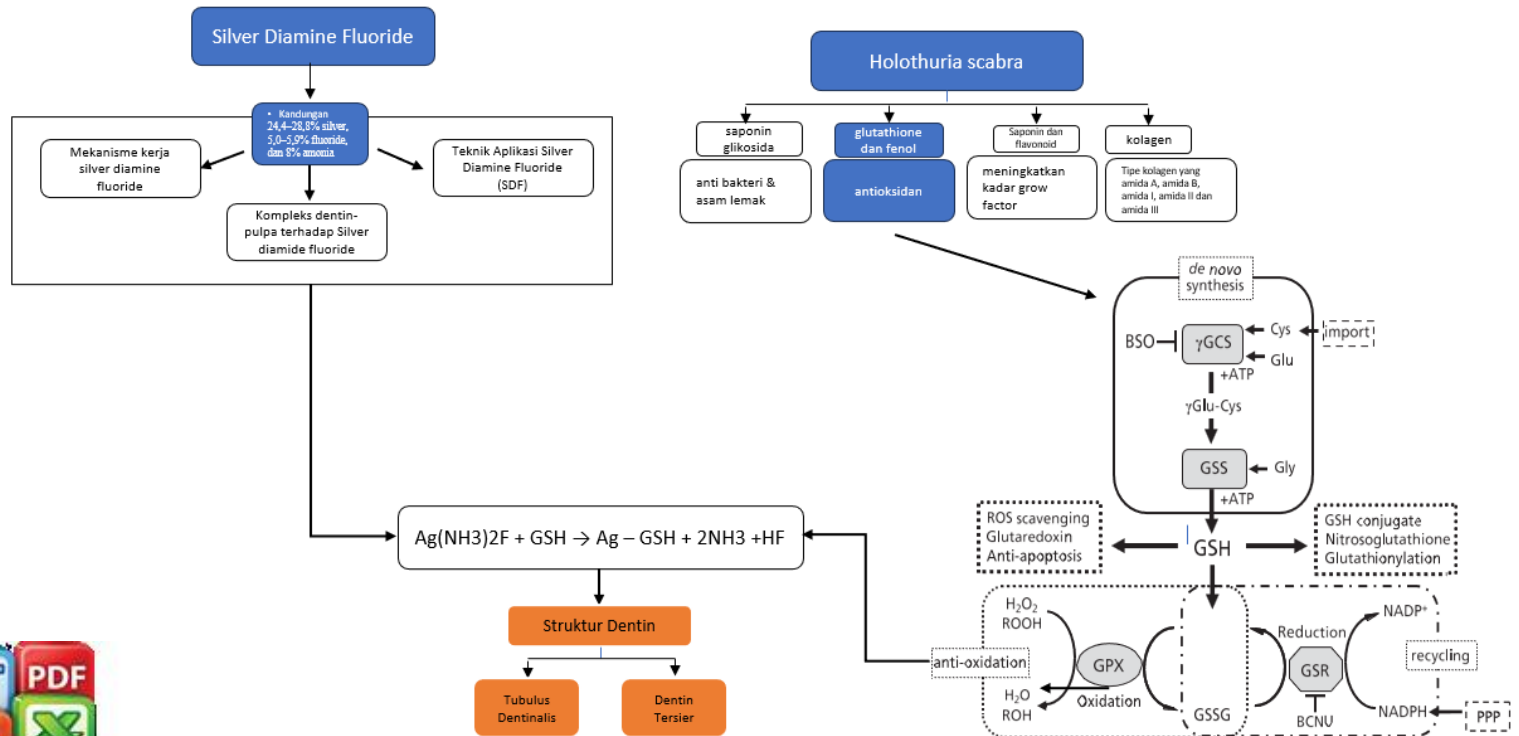
2. Hasil penelitian ini juga dapat menjadi dasar pengembangan bahan alternatif pengganti atau pendamping *Silver diamine fluoride* (SDF) yang mampu mempertahankan efektivitas antikaries sekaligus meminimalkan efek pewarnaan (black stain) pada gigi anak.

1.5.2 Manfaat Teoritis

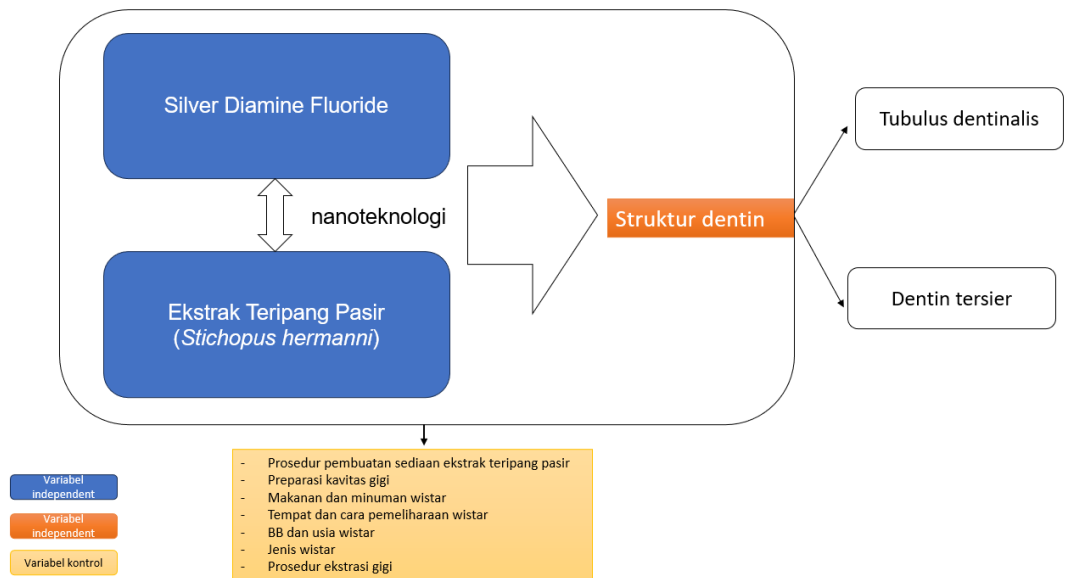
1. Penelitian ini memberikan kontribusi ilmiah terhadap pengembangan bionanomaterial berbasis biota laut sebagai alternatif biomaterial kedokteran gigi, khususnya dalam bidang konservasi dan kedokteran gigi anak.
2. Menyediakan data ilmiah dan bukti eksperimental mengenai pengaruh kombinasi ekstrak teripang pasir (*Holothuria scabra*) yang kaya antioksidan *glutathione* dengan *Silver diamine fluoride* (SDF) terhadap struktur, dan komposisi mineral dentin, sehingga memperluas pemahaman tentang mekanisme *remineralisasi* berbasis bahan alami.
3. Memberikan dasar teoritis bagi pengembangan konsep bioaktif baru dalam perawatan non-invasif karies gigi anak dengan memanfaatkan sinergi antara ion silver, fluorida, dan senyawa bioaktif laut.



1.6 Kerangka Teori



1.7 kerangka konsep



1.8 Hipotesis

Ekstrak *holothuria scabra* berbasis nano dan *Silver diamine fluoride* efektif terhadap mineralisasi dentin dan pembentukan dentin tersier.



BAB II METODE PENELITIAN

2.1 Jenis dan Desain Penelitian

Jenis penelitian ini adalah eksperimental laboratoris dengan rancangan penelitian *post test only group design* yaitu kelompok yang diberi perlakuan dan kemudian dilakukan observasi yang menggunakan tikus wistar sebagai subjek penelitian.

2.2 Lokasi dan Waktu Penelitian

2.2.1 Lokasi Penelitian

1. Laboratorium Pengujian Kimia Jurusan Teknologi Pengolahan Hasil Perikanan, Politeknik Pertanian Negeri Pangkep, Pembuatan ekstrak glutathione (GSH) Teripang pasir (*Holothuria scabra*)
2. Laboratorium mikrostruktur Fakultas Teknik UMI, Pengujian sampel dengan uji SEM dan EDS
3. Laboratorium Hewan, Rumah sakit Hewan UNHAS Makassar untuk Pengujian sampel menggunakan *Brightfield optical microscopy*
4. Klinik Kedokteran Hewan Universitas Hasanuddin untuk pemeliharaan hewan dan perlakuan sampel

2.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan Juli-Oktober 2025

2.3 Populasi dan Sampel Penelitian

2.3.1 Populasi Penelitian

Populasi penelitian adalah seluruh hewan coba tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang sehat dan beraktifitas normal, jenis kelamin jantan, berat badan 200-300 gr, umur 12-16 minggu. Seluruh hewan coba dipelihara dan diberi pakan dan air minum yang sama. Sebelum digunakan, hewan coba diadaptasikan pada lingkungan penelitian selama 7 hari sebelum penelitian.

2.3.2 Sampel Penelitian

Sampel penelitian adalah tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang memenuhi kriteria inklusi dan menerima tindakan preparasi gigi lalu diberikan perlakuan. Adapun kriteria inklusi dan eksklusi adalah sebagai berikut:

Kriteria Inklusi:

- a. *Rattus norvegicus* jantan umur 12-16 minggu
- b. Berat badan rata rata 200-300 gram



yang diperiksa oleh dokter hewan yang dalam keadaan sehat isam, rontok, botak, gerak aktif, konsumsi pakan lancar) dan selama 7 hari intan hAng Atas

Kriteria Eksklusi:

- Tikus wistar nampak sakit ditandai dengan rambut kusam, rontok, dan gerak tidak aktif, serta konsumsi pakan tidak lancar
- Terdapat penurunan berat badan lebih dari 10% setelah masa adaptasi di laboratorium
- Tikus wistar mati selama penelitian

2.3.3 Besar Sampel

Perhitungan besar sampel dalam penelitian ini menggunakan rumus *Resource Equation (E-ratio)* (Federer, 1955)

$$E = N - G$$

Keterangan :

E = derajat kebebasan (*degrees of freedom*) untuk error atau galat,

N = total jumlah satuan percobaan (jumlah total sampel),

G = jumlah kelompok perlakuan.

Cara perhitungan besar sampel :

maka:

$$E = 18 - 3$$

$$E = 15$$

Menurut pedoman Federer (1955), nilai E harus berada dalam rentang yang wajar:

$$10 \leq E \leq 20$$

- Jika $E < 10$ → jumlah sampel terlalu sedikit (kurang representatif).
- Jika $E > 20$ → jumlah sampel terlalu banyak (pemborosan sumber daya).

Berdasarkan perhitungan diatas nilai $E = 15$ nilai berada di dalam rentang ideal (10-20) dimana jumlah sampel sebanyak 6 perkelompok memenuhi kriteria Resource Equation. Dimana pengambilan sampel akan dilakukan pada hari ke 1 dan ke 5. Ketiga kelompok tersebut terdiri dari :

Kelompok 1 : terdiri dari 6 ekor tikus wistar pada gigi insisivus RA dengan perlakuan pada aplikasi 38% SDF

Kelompok 2 : terdiri dari 6 ekor tikus wistar pada gigi atas dengan perlakuan campuran 38% SDF dan 20% ekstrak GSH *Holothuria scabra* dengan menggunakan microbrush.



Kelompok 3 : terdiri dari 6 ekor tikus wistar pada gigi insisivus RA dengan perlakuan campuran 38% SDF dengan microbrush dan 2 menit kemudian aplikasi ekstrak GSH *Holothuria scabra* dengan menggunakan microbrush.

2.4 Alat dan Bahan Penelitian

Alat penelitian

- a. Wadah untuk mencuci teripang pasir
- b. Cool box
- c. Spektrofotometer UV-Vis (Thermo Scientific),
- d. GCMS (Shimadzu),
- e. Alat-alat gelas (pyrex),
- f. Oven (memmert),
- g. Sonikator
- h. Rotary evaporator (Heidolph-Lborota 4000),
- i. Timbangan analitik (Ohaus),
- j. Ph meter (Mettler Toledo),
- k. Inkubator (memmert),
- l. Masker,
- m. Blender,
- n. Kertas saring,
- o. Autoklaf,
- p. SEM
- q. *Brightfield optical microscopy*

Bahan Penelitian

- a. *Silver diamine fluoride* (SDF) solution 38 %
- b. Ekstrak teripang pasir (*Holothuria scabra*)
- c. Aquades
- d. Larutan saline (NaCl 0,9 %)

2.4.1 Alat dan Bahan Pemeliharaan Hewan Coba *Rattus novergicus*

- a. Kandang dengan lantai *Glassfiber Reinforced Concentrate (GRC)*, dinding dan atap dari bedding kawat
- b. Tempat makan dan minum dari plastik khusus tikus yang dibeli dari klinik hewan

2.4.2 Alat dan Bahan Perlakuan Hewan Coba

Alat

1. Handskun dan masker
2. Spoit injeksi 1 ml (Shindobang, Korea)



a angle handpiece (NSK, Nakamishi Inc, Japan)
sur BR-49 (Mani Inc, Japan)

aca mulut, eskavator, pinset, sonde,

Bahan

1. Anestesi: Untuk menginduksi anestesi sebelum euthanasia, seperti isofluran atau ketamin/xylazine.
2. Antiseptik: Seperti povidone-iodine atau alkohol untuk membersihkan area pembedahan.
3. Saline Steril: Untuk mencuci area bedah dan menjaga kelembapan jaringan.

2.5 Variabel Penelitian

1. Variabel Independen : Ekstrak glutathione teripang pasir (*Holothuria scabra*), *Silver diamine fluoride* (SDF)
2. Variabel Dependen : mineralisasi dan pembentukan dentin tersier
3. Variabel Kontrol : Prosedur pembuatan sediaan ekstrak teripang pasir, preparasi kavitas gigi, makanan dan minuman wistar, tempat dan cara pemeliharaan wistar, bb dan usia wistar, jenis wistar, prosedur ekstraksi gigi

2.6 Definisi Operasional

1. Ekstrak Teripang pasir (*Holothuria scabra*) adalah suatu bahan yang diperoleh dari hasil ekstraksi teripang pasir (*Holothuria scabra*) berupa antioksidan *glutathione* 20% dalam bentuk cair
2. *Silver diamine fluoride* (SDF) adalah suatu larutan/cairan dengan konsentrasi 38% yang digunakan untuk menghentikan proses karies dan sekaligus mencegah pembentukan karies baru.
3. Nanoteknologi adalah ekstrak glutathione dengan partikel ukuran diameter pada rentang nanometer 1-100 nm.
4. Struktur dentin adalah tampilan permukaan dentin yang dilihat dari tubulus dentinalis dan pembentukan dentin tersier.
5. Waktu pengamatan adalah periode waktu pengamatan untuk menilai blackstain dan kekerasan mikro dentin pada hari ke 1 dan hari ke 5.

2.7 Prosedur Penelitian

2.7.1. Prosedur Pembuatan Ekstrak Teripang Pasir (*Holothuria scabra*)

Pengambilan sampel teripang pasir sejumlah 45 ekor dalam kondisi kering. Ekstrak teripang menggunakan metode ekstraksi kering, maserasi. Teripang 45 ekor ditiriskan, ditimbang dengan berat 2 kg lalu dihaluskan dengan blender dan dimasukkan ke gelas kimia 1L seperlima bagian. Pelarut methanol ditambahkan hingga volumenya mencapai 1L. Sampel dimasukkan ke dalam sonikator selama 1



24 jam. Filtrat disaring dengan kertas saring *Whatman* no.1. Hingga filtrat yang diperoleh bening. Hasil filtrat yang diperoleh diuapkan dengan alat *rotary vacuum evaporator* hingga suhu 40°C dengan rotasi pemutaran *round flask* vol. 5. Hasil akhir yang diperoleh sebanyak 90 gram. Dengan menggunakan SEM untuk menganalisis nanopartikel ekstrak larutan teripang pasir.

2.7.2. Uji Antioksidan

Uji antioksidan dalam bentuk *Glutathione* menggunakan metode DPPH yang akan didapatkan ekstrak teripang pasir .yang memiliki kapasitas antioksidan tertinggi melalui penentuan Panjang gelombang maksimum, waktu kestabilan pengukuran antioksidan dan pengukuran mendekati nilai kapasitas antioksidan pembanding maka dapat dikatakan bahwa sampel berpotensi sebagai salah satu alternative antioksidan.

2.7.3. Prosedur aplikasi *Silver diamine fluoride* (SDF) dan *Glutathione* (GSH) pada gigi Tikus Wistar

Prosedur aplikasi dilakukan oleh satu operator. Sebelum melakukan tindakan pada gigi tikus wistar, semua alat yang akan digunakan disterilkan menggunakan *autoclave*. Tikus wistar dianastesi secara intramuskular dengan ketamine HCL 10%. Dosis yang digunakan adalah 15 mg/kg BB dan dapat diulang dengan penambahan dari 1/3 atau 1/2 dosis awal yang diinjeksikan. Permukaan labial gigi yang akar dibur didesinfeksi menggunakan *cotton pellet*. Dibuat kavitas pada permukaan labial gigi insisivus rahang atas menggunakan handpiece dengan round bur (ukuran 1/4) hingga mencapai dentin. Kavitas kemudian diirigasi dengan larutan saline steril dan dikeringkan dengan menggunakan *cotton pellet*. Sedangkan bahan uji diaplikasikan menggunakan microbrush. Adapun kelompok perlakuannya adalah sebagai berikut :

- Kelompok 1 : Aplikasi 38 % SDF dengan menggunakan *microbrush* (kelompok kontrol)
- Kelompok 2 : Campurkan 38% SDF dan 20% ekstrak GSH *Holothuria scabra* dengan menggunakan *microbrush*
- Kelompok 3 : Perlakuan dengan aplikasi 38 % SDF dan 2 menit kemudian aplikasi 20% ekstrak GSH *Holothuria scabra* dengan menggunakan *microbrush*

Kemudian di lakukan pengamatan selama periode waktu hari ke 1 dan hari ke 5.

2.7.4. Ekstraksi Gigi

Tikus wistar dibius ringan secara injeksi dengan menggunakan ketamin 0,2ml dan ditunggu hingga teranastesi. Dilakukan pencabutan gigi incisivus rahang atas dengan menggunakan tang dengan cara rotasi. Setelah pengaruh anastesi hilang, tikus wistar diberikan makan dan minum agar kondisi tetap sehat.

2.7.5. Uji SEM (Scanning Electron Microscope) dan EDS (Energy Dispersive X-



terlebih dahulu dibersihkan dari sisa jaringan lunak, kemudian kering, sampel dipasang pada dudukan aluminium (stub) dan ktif tipis berupa emas, agar dapat menghantarkan elektron dan muatan listrik saat diamati. Pemeriksaan SEM dilakukan n berkas elektron berenergi tinggi ke permukaan sampel untuk dengan perbesaran tinggi, sehingga dapat diamati struktur

permukaan seperti retakan, porositas, atau deposit mineral. Selanjutnya, analisis EDS dilakukan pada area yang sama untuk mendeteksi dan mengukur unsur-unsur yang ada pada sampel yaitu kalsium (Ca), fosfor (P) dan silver (Ag).

2.7.6. Evaluasi dengan *Brightfield optical microscopy* (OM)

Pemeriksaan sampel gigi tikus menggunakan *Brightfield optical microscopy* (OM) dengan pewarnaan Hematoksin-Eosin (H&E) dilakukan untuk mengamati struktur jaringan gigi dan perubahan histologis yang terjadi akibat perlakuan. Sampel gigi terlebih dahulu difiksasi menggunakan larutan formalin 10% untuk mencegah kerusakan jaringan, kemudian dilakukan dekalifikasi dengan larutan asam ringan agar jaringan keras seperti enamel dan dentin menjadi lunak dan mudah dipotong. Setelah itu, sampel melalui tahap dehidrasi bertahap dengan etanol, pembersihan (clearing) menggunakan xylol, dan penanaman dalam parafin. Blok parafin kemudian dipotong tipis (sekitar 5 μm) menggunakan mikrotom, dan irisan ditempelkan pada kaca objek.

Selanjutnya dilakukan pewarnaan H&E, di mana hematoksin mewarnai inti sel berwarna biru keunguan, sedangkan eosin mewarnai sitoplasma dan matriks jaringan berwarna merah muda. Setelah diwarnai, preparat ditutup dengan kaca penutup menggunakan media perekat dan diamati di bawah mikroskop cahaya (*brightfield microscope*). Melalui pemeriksaan ini, dapat diamati kemudian di amati dentin tersier yang terjadi setelah perlakuan.

2.8 Analisis Data

1. Jenis Data : Data Primer
2. Pengolahan data : SPSS 23.0 untuk Windows
3. Analisis Data : Uji oneway ANOVA dan Kruskal Wallis
Hasil uji dinyatakan signifikan jika nilai $p < 0,05$
4. Penyajian data : Dalam bentuk gambar, tabel dan grafik



2.9 Alur Penelitian

