

RESEARCH ARTICLE

Inovasi *Stichopus hermanii* dan TOHB dalam Meningkatkan Jumlah Fibroblas pada Ligamen Periodontal

*(Innovation of *Stichopus hermanii* and HBOT in Increasing the Number of Fibroblasts on Periodontal Ligament)*

Robbi Akbar Dirmadana*, Ghina Sucilia Mediani*, I Ketut Ika Sandana*, Febryan Alief*,
 Jessica Jenuary Yasin*, Arya brahmanta**

*Sarjana Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Hang Tuah

**Ortodonsia Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah

ABSTRACT

Background: The prevalence of malocclusion in Indonesia reached 80% in 2013, accordingly, orthodontic treatment needs also increased. Orthodontic treatment is a treatment to improve the arrangement of teeth. Orthodontic treatment causes movement of the teeth, but this treatment takes quite long time around 15-24 months and it needs an additional therapy to accelerate it.. Fibroblast is a main cell in periodontal ligaments that has an important role on orthodontic tooth movement. *Stichopus hermanii* (golden sea cucumber) and Hyperbaric Oxygen Therapy (HBOT) can induce fibroblast proliferation. **Purpose:** To investigate how the innovation of *Stichopus hermanii* and HBOT can increase the number of Fibroblast in periodontal ligament during orthodontic tooth movement. **Materials and Methods:** This research used Randomized Post Test Only Control Group Design. The sample involve 30 male adult guinea pigs was randomly divided into 5 groups: negative groups (K-), positive groups (K+), *Stichopus hermanii* treatment group (P1), HBOT group (P2), and combination group(P3). In K+ and treatment groups, maxillary incisors of guinea pig was placed a helical spring in order to move the teeth to distal. To analyze the number of fibroblast on histology, used Hematoxylin Eosin (HE). Data analysis uses One Way ANOVA, Post Hoc LSD, and Paired T Test. **Result:** Research data shows an increased average of fibroblast number in the pressure area, K(-): $10,8 \pm 0,83$; K(+): $9 \pm 1,14$; P1: $10 \pm 1,58$; P2: $10,6 \pm 1,51$; P3: $11 \pm 1,41$ and in the tension area also experienced an increased average of fibroblast number, K(-): $11,6 \pm 1,11$; K(+): $12,6 \pm 2,88$; P1: $14,6 \pm 1,14$; P2: $16,6 \pm 1,14$; P3: $18,2 \pm 1,92$. **Conclusion:** Innovation of *Stichopus hermanii* and HBOT increased the number of fibroblast in periodontal ligament during orthodontic tooth movement.

Keywords: Orthodontic tooth movement, *Stichopus hermanii*, HBOT, fibroblast, periodontal ligament.

Correspondence: Arya Brahmanta, Department of Orthodonti, Faculty of Dentistry, Hang Tuah University, Arif Rahman Hakim 150, Sukolilo, Surabaya, Phone 081233660077, Email: arya.brahmanta@gmail.com

ABSTRAK

Latar Belakang: Prevalensi maloklusi di Indonesia mencapai 80% pada tahun 2013, sehingga kebutuhan perawatan ortodonti meningkat. Perawatan ortodonti merupakan perawatan untuk memperbaiki susunan gigi. Perawatan ortodonti menyebabkan suatu pergerakan gigi ortodonti, namun perawatan ortodonti membutuhkan waktu yang lama sekitar 15-24 bulan dan dibutuhkan terapi tambahan untuk mempercepat proses perawatan ortodonti. Fibroblas merupakan sel utama dalam ligamen periodontal yang berperan penting dalam pergerakan gigi ortodonti. Stichopus hermanii (teripang emas) dan Terapi Oksigen Hiperbarik (TOHB) dapat memicu proliferasi fibroblas. **Tujuan:** Untuk mengetahui bagaimana inovasi Stichopus hermanii dan TOHB dalam meningkatkan jumlah fibroblas pada ligamen periodontal selama pergerakan gigi ortodonti **Bahan dan Metode:** Penelitian ini menggunakan Randomized Post Test Only Control Group Design. Sampel 30 ekor marmut jantan dibagi secara acak menjadi 5 kelompok yaitu kelompok negatif (K-), kelompok positif (K+), kelompok perlakuan teripang emas (P1), kelompok perlakuan TOHB (P2), dan kelompok kombinasi (P3). Pada K(+) dan kelompok perlakuan, gigi insisif maksila marmut dipasang helical spring agar gigi dapat digerakkan ke distal. Untuk menganalisis jumlah fibroblas pada potongan histologi menggunakan pewarnaan Hematoksin Eosin (HE). Analisis data menggunakan uji One Way ANOVA, uji Post Hoc LSD, dan Paired T Test. **Hasil:** Data penelitian menunjukkan peningkatan rerata jumlah fibroblas di daerah tekanan, K(-): $10,8 \pm 0,83$; K(+): $9 \pm 1,14$; P1: $10 \pm 1,58$; P2: $10,6 \pm 1,51$; P3: $11 \pm 1,41$ dan pada daerah tarikan juga mengalami peningkatan rerata jumlah fibroblas yaitu, K(-): $11,6 \pm 1,11$; K(+): $12,6 \pm 2,88$; P1: $14,6 \pm 1,14$; P2: $16,6 \pm 1,14$; P3: $18,2 \pm 1,92$. **Simpulan:** Inovasi Stichopus hermanii dan TOHB meningkatkan jumlah fibroblas pada ligamen periodontal selama pergerakan gigi ortodonti.

Kata kunci: Pergerakan gigi ortodonti, Stichopus hermanii, TOHB, fibroblas, ligamen periodontal.

Korespondensi: Arya Brahmanta, Bagian Ortodonsia, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Hang Tuah, Arif Rahman Hakim 150, Surabaya, Telepon 081233660077, Email: arya.brahmanta@gmail.com

PENDAHULUAN

Permasalahan kesehatan gigi dan mulut di Indonesia masih tinggi, hal ini terlihat dari hasil survey yang dilakukan oleh Riset Kesehatan Dasar Nasional Indonesia pada tahun 2013 bahwa prevalensi maloklusi di Indonesia mencapai angka 80% dari jumlah penduduk. maloklusi merupakan pertumbuhan perkembangan gigi dan struktur anatomi yang menyimpang yang berdampak pada estetika wajah, masalah fungsi oral, dan penyakit periodontal. pada era ini, masyarakat sadar bahwa memiliki gigi

yang teratur dalam sistem pengunyahan, sistem artikulasi maupun penampilan merupakan hal yang penting. Maloklusi dapat di koreksi dengan perawatan ortodonti.^{1,2,3} Ini menandakan bahwa terjadinya peningkatan kebutuhan dan tuntutan akan perawatan ortodonti.⁴

Perawatan ortodonti adalah perawatan yang bertujuan untuk memastikan posisi kesejajaran gigi-geligi dengan memperbaiki letak gigi dan rahang sehingga didapatkan fungsi geligi dan estetik geligi yang baik. Perawatan ortodonti memerlukan perawatan yang lama, terus menerus

mengikuti waktu pertumbuhan dan perkembangan dentofacial rata-rata sekitar 15-24 bulan.^{2,5,6} Dalam perawatan ortodonti diharapkan ada proses pergerakan gigi dengan melibatkan ligamen periodontal. perubahan ini menyebabkan adanya daerah tarikan dan daerah tekanan pada ligamen periodontal.⁷

Tekanan ortodonti yang dikenakan pada gigi membuat ligamen periodontal yang memiliki fibroblas, osteoblas, osteoklas, dan sementoblas merespon kekuatan mekanik dan menyebabkan remodeling alveolar, proses ini melibatkan respon inflamasi akut pada jaringan periodontal dan terjadi perubahan vaskuler yang diikuti oleh sintesis sitokin inflamasi dan *growth factor*. Fibroblas mensintesis protein matriks ekstraseluler termasuk fibronectin, glikosaminoglikan, dan susunan kolagen yang merupakan struktur protein jaringan ikat periodontal.^{8,9,10}

Stichopus hermanii (teripang emas) merupakan salah satu hewan laut yang kaya dengan protein dan *growth factor* yang dapat memperbaiki sel yang rusak. Teripang emas banyak mengandung kolagen, glikoprotein, dan heparin sulfat yang dapat memicu migrasi dan adhesi fibroblas, juga memiliki kandungan aktif proteoglikan dan glikosaminoglikan yang berperan dalam modulasi *heparin-growth factor binding*.^{8,11} Ekstrak teripang emas dengan konsentrasi 2,5% tidak toksik, dan konsentrasi 5% toksik.¹²

Terapi oksigen hiperbarik (TOHB) adalah suatu proses menghirup 100% oksigen murni dalam ruangan bertekanan tinggi dengan tekanan lebih dari 1 *atmosfer absolute* (ATA).¹³ Penelitian lain dapat diketahui TOHB 2,4 ATA selama 7

hari dapat meningkatkan jumlah fibroblas.¹⁴

Dilihat dari efek kandungan teripang emas dan TOHB, keduanya memiliki pengaruh terhadap proliferasi fibroblas. Apabila kombinasi teripang emas dan TOHB memiliki kemampuan untuk meningkatkan jumlah fibroblas yang membantu mempercepat proses remodeling ligamen periodontal dalam proses perawatan ortodonti, maka teripang emas dan TOHB dapat menjadi salah satu terapi tambahan untuk mempercepat perawatan ortodonti.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini menggunakan 25 ekor marmut *Cavia cobaya* yang dibagi secara acak menjadi 5 kelompok. Kelompok negatif (K(-)), yang tidak diberikan perlakuan. Kelompok kedua yaitu Kelompok Kontrol positif (K(+)), yang dilakukan pemasangan *helical spring* selama 14 hari. Kelompok perlakuan gel teripang emas (P1), yang dilakukan pemasangan *helical spring* selama 14 hari, kemudian hari ke 3 diberikan gel teripang emas hingga hari ke 14. Kelompok perlakuan TOHB (P2), yang dilakukan pemasangan *helical spring* selama 14 hari, kemudian hari ke 8 diberikan TOHB hingga hari ke 14. Kelompok terapi kombinasi (P3), yang dilakukan pemasangan *Helical spring* selama 14 hari, kemudian pada hari ke 3 diberikan terapi gel *Stichopus hermanii* dan hari ke 8 diberikan TOHB hingga hari ke 14. Separator dipasang antar gigi insisif rahang atas dan

untuk membuat jarak antar gigi sehingga memudahkan pemasangan *helical spring*. Dalam menentukan

jumlah fibroblas, dilakukan pewarnaan *Hematoxilyn Eosin* pada potongan histologi preparat. Untuk memperoleh data, data yang diperoleh dianalisis dengan uji *One Way ANOVA* dilanjutkan dengan uji *Post Hoc LSD* ($p=0.05$)

HASIL

Data yang diperoleh dari hasil penelitian ditabulasi dan dianalisis secara deskriptif dengan tujuan untuk memperoleh gambaran distribusi dan ringkasan data guna memperjelas penyajian hasil.

Tabel 1. Hasil Uji Deskriptif

Kelompok	Tekanan		Tarikan	
	Rerata	Standar Deviasi	Rerata	Standar Deviasi
K(-)	10.8	± 0.83	11.6	± 1.14
K(+)	9.0	± 1.14	12.6	± 2.88
P1	10.0	± 1.58	14.6	± 1.14
P2	10.6	± 1.51	16.6	± 1.14
P3	11.0	± 1.41	18.2	± 1.92

Pada tabel 1. didapatkan jumlah fibroblas paling tinggi pada daerah tekanan yaitu pada kelompok P3 sebesar 11,2 dan jumlah paling sedikit yaitu pada kelompok K(+) yaitu sebesar 9,0 sedangkan fibroblas paling tinggi pada daerah tarikan yaitu pada kelompok P3 sebesar 18.2 dan jumlah paling sedikit yaitu pada kelompok K(-) sebesar 11,6.

Tabel 2. Hasil Uji *One-way ANOVA*

Sumber Keragaman	Sig.	
	Tekanan	Tarikan
Antar Perlakuan		
Dalam Perlakuan	,147	,000*
Total		

Pada tabel 2. Didapatkan hasil uji *One-way ANOVA* daerah tekanan menunjukkan nilai signifikansi sebesar 0,147 ($p > 0,05$) yang berarti tidak terdapat perbedaan bermakna antar semua kelompok, sedangkan pada daerah tarikan menunjukkan signifikansi 0.000 ($p < 0.05$) yang berarti terdapat perbedaan bermakna pada semua kelompok.

Tabel 3. Uji *Post Hoc LSD* daerah tekanan

Rerata Kelompok	K(-) (10.8)	K(+) (9.0)	P1 (10.0)	P2 (10.6)	P3 (11.0)
K(-) (10.8)		,041 *	,344	,811	,811
K(+) (9.0)			,239	,067	,025*
P1 (10.0)				,475	,239
P2 (10.6)					,633
P3 (11.0)					

Pada tabel 3. didapatkan hasil uji *Post Hoc LSD* pada daerah tekanan yaitu terdapat perbedaan bermakna ($p < 0,05$) pada K(-) dengan K(+) dan K(+) dengan P3.

Tabel 4. Uji *Post Hoc LSD* daerah tarikan

Rerata Kelompok	K(-) (11,6)	K(+) (12,6)	P1 (14,6)	P2 (16,6)	P3 (18,2)
K(-) (11,6)		,386	,015 *	,000*	,000*
K(+) (12,6)			,091	,002*	,000*
P1 (14,6)				,091	,005
P2 (16,6)					,171
P3 (18,2)					

Pada Tabel. 4. didapatkan hasil uji *Post Hoc LSD* pada daerah tarikan yaitu terdapat perbedaan bermakna ($p < 0,05$) pada K(-) dengan P1, K(-) dengan P2, K(-) dengan P3, K(+) dengan P1, K(+) dengan P2, K(+) dengan P3.

dengan P2, K(+) dengan P3, dan P1 dengan P3.

Tabel 5. Hasil Uji *Paired T Test* kelompok K(-)

	Rerata	Selisih	Nilai P
K(-) Tekanan	10.8	-0.8	,099
K(-) Tarikan	11.6		

Pada tabel 5. didapatkan nilai signifikansi 0,099 ($p > 0.05$) hal ini berarti tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara K(-) tekanan dengan K(-) tarikan.

Tabel 6. Hasil Uji *Paired T Test* kelompok K(+)

	Rerata	Selisih	Nilai P
K(+) Tekanan	9.0	-3.6	,041*
K(+) Tarikan	12.6		

Pada tabel 6. didapatkan nilai signifikansi 0,041 ($p < 0.05$) hal ini berarti terdapat perbedaan yang bermakna antara K(+) tekanan dengan K(+) tarikan.

Tabel 7. Hasil Uji *Paired T Test* kelompok P1

	Rerata	Selisih	Nilai P
P1 Tekanan	10.0	-4.6	,017*
P1 Tarikan	14.6		

Pada tabel 7. didapatkan nilai signifikansi 0,017 ($p < 0.05$) hal ini berarti terdapat perbedaan yang bermakna antara P1 tekanan dengan P1 tarikan.

Tabel 8. Hasil Uji *Paired T Test* kelompok P2

	Rerata	Selisih	Nilai P
P2 Tekanan	10.6	-6.0	,004*
P2 Tarikan	16.6		

Pada tabel 8. didapatkan nilai signifikansi 0,004 ($p < 0.05$) hal ini berarti terdapat perbedaan yang bermakna antara P2 tekanan dengan P2 tarikan.

Tabel 9. Hasil Uji *Paired T Test* kelompok P3

	Rerata	Selisih	Nilai P
P3 Tekanan	11.0	-7.2	,001*
P3 Tarikan	18.2		

Pada tabel 9. didapatkan nilai signifikansi 0,001 ($p < 0.05$) hal ini berarti terdapat perbedaan yang bermakna antara P3 tekanan dengan P3 tarikan.

PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peningkatan jumlah fibroblas pada ligamen periodontal antara daerah tekanan dan tarikan selama pergerakan gigi yang diberi tekanan mekanik selama 14 hari serta kombinasi terapi oksigen hiperbarik 2,4 ATA selama 7 hari pada hari ke 8-14 dan gel teripang emas konsentrasi 3,5% yang diberikan selama 11 hari pada hari ke 3-14.

Berdasarkan hasil uji *Post Hoc* LSD daerah tekanan, kelompok K(+) ($9 \pm 1,14$) dengan K(-) ($10,8 \pm 0,83$) memiliki perbedaan nilai yang bermakna (sig. 0,041) dimana rerata jumlah fibroblas kelompok K(+) lebih

rendah dibandingkan dengan kelompok K(-). Hal ini disebabkan karena pada saat gaya ortodonti diberikan pada gigi, maka pada daerah tekanan ligamen periodontal akan menyempit atau terjepit dan pembuluh darah juga menyempit bahkan tertutup, sehingga akan menurunkan suplai darah dan terjadi hipoksia.^{15,16}

Hipoksia adalah kondisi kekurangan oksigen dalam jaringan akibat tekanan parsial. Hipoksia menghambat proliferasi fibroblas, sintesis kolagen, dan pembentukan jaringan granulasi.¹⁶ Kondisi hipoksia mempengaruhi tingkat energi sel melalui pengurangan aktifitas glikolisis dan produksi ATP. Pada keadaan hipoksia, sel akan merespon dengan cara mengekspresikan mediator seluler berupa *Hypoxia Inducible Factor-1* (HIF-1), dimana nantinya HIF-1 akan berikatan dengan heterodimer HIF-1 untuk mengaktifasi gen yang mengkode *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) untuk merangsang proses angiogenesis.¹⁷

Pada tabel 5.6 hasil uji *Post Hoc* LSD daerah tarikan, terjadi peningkatan fibroblas yang tidak bermakna antara kelompok K(-) ($11,6 \pm 1,11$) dengan kelompok K(+) ($12,6 \pm 2,88$). Hal ini disebabkan karena pada fase awal pergerakan gigi ortodonti akan terjadi proses inflamasi akut yang ditandai dengan keluarnya leukosit dari kapiler-kapiler darah. Inflamasi akut yang terjadi merupakan *initial phase* dan bersifat eksudatif dimana hal ini berlangsung selama 1 – 2 hari. Pada hari ke-3 akan terjadi inflamasi kronis yang ditandai dengan proliferasi sel fibroblas. Selama hal ini berlangsung leukosit terus bermigrasi ke jaringan periodontal dan mengatur proses remodeling.¹⁸ Inflamasi kronis

akan terus terjadi hingga waktu aktivasi berikutnya dan fase inflamasi akut akan terjadi bersamaan dengan inflamasi kronis yang sedang berlangsung.¹⁹ Pada penelitian ini, aktivasi terakhir pada *helical spring* dilakukan pada hari ke-13, selanjutnya *Cavia cobaya* didekaputasi pada hari ke-14 dimana fase inflamasi akut terjadi kembali sehingga tidak tampak proliferasi fibroblas yang signifikan.

Pada kelompok K(-) (sesuai tabel 5.7 hasil *Paired T Test*) tidak terdapat perbedaan nilai yang bermakna antara daerah tekanan dan tarikan. Hal ini menunjukkan tanpa adanya perlakuan (pemberian piranti ortodonti) tidak terjadi perubahan pada jumlah fibroblas. Perubahan jumlah fibroblas di daerah tekanan dan tarikan hanya dipengaruhi oleh piranti ortodonti yang mengakibatkan adanya pergerakan gigi. Hasil *Paired T Test* kelompok K(+), terdapat perbedaan nilai yang bermakna antara daerah tekanan dan tarikan (sesuai tabel 5.8). Adanya piranti ortodonti berupa *helical spring*, mengakibatkan terjadinya perubahan aliran darah pada ligamen periodontal. Tekanan yang terjadi terus menerus akibat piranti tersebut menyebabkan gigi bergeser di dalam soket dan mempengaruhi ligamen periodontal.⁸ Dalam hal ini, sel utama ligamen periodontal yang bertanggung jawab pada sintesis kolagen adalah sel fibroblas, dimana kolagen merupakan penyusun utama serat-serat ligamen periodontal.^{20,21}

Hasil uji *Post Hoc* LSD daerah tekanan (tabel 5.5), tidak terdapat perbedaan nilai yang bermakna antara kelompok P1 ($10 \pm 1,58$) dengan K(+) ($9 \pm 1,14$). Walaupun teripang emas memiliki beberapa komponen bioaktif yang dapat mempengaruhi proliferasi fibroblas, adanya tekanan dari piranti

ortodonti yang aktif dapat menyebabkan pecahnya sel fibroblas di daerah tekanan dan hilangnya sitoplasma, sehingga sel fibroblas sedikit ditemukan di daerah tekanan.²² Pada tabel 5.6 hasil uji *Post Hoc* LSD daerah tarikan terjadi peningkatan jumlah fibroblas antara P1 ($14,6 \pm 1,14$) dengan kelompok K(+) ($12,6 \pm 2,88$), namun tidak terdapat perbedaan nilai yang bermakna. Peningkatan jumlah fibroblast tersebut disebabkan oleh kandungan bioaktif teripang emas seperti glikoprotein (fibronektin), asam hialuronat, heparan sulfat, dan dermatan sulfat.²³ Dari hasil tersebut, dapat diketahui bahwa pemberian gel teripang emas konsentrasi 3,5% pada hari ke 3-14 meningkatkan fibroblas di daerah tekanan dan tarikan.

Pada daerah tekanan, hasil uji *Post Hoc* LSD (tabel 5.5) tidak terdapat perbedaan nilai yang bermakna antara kelompok P2 ($10,6 \pm 1,51$) dengan kelompok K(+) ($9 \pm 1,14$), namun rerata jumlah fibroblas kelompok P2 lebih besar dibandingkan dengan kelompok K(+). Hal ini menunjukkan bahwa pada daerah tekanan kelompok P2 mengalami peningkatan walaupun tidak bermakna. Adanya piranti ortodonti berupa *helical spring* yang dilakukan aktivasi setiap 2 hari sekali menyebabkan fase inflamasi akut akan kembali terjadi, sehingga proliferasi fibroblas akan terhambat.¹⁹

Pada daerah tarikan, hasil uji *Post Hoc* LSD kelompok P2 ($16,6 \pm 1,14$) dengan kelompok K(+) ($12,6 \pm 2,88$) memiliki peningkatan jumlah fibroblas yang bermakna. Peningkatan jumlah fibroblas pada daerah tarikan dipengaruhi oleh terapi oksigen hiperbarik yang diberikan. TOHB dapat meningkatkan difusi oksigen pada jaringan walaupun

piranti ortodonti dalam keadaan aktif. Peningkatan oksigen tersebut dapat memicu proliferasi fibroblas, sintesis kolagen, peningkatan leukosit, dan angiogenesis yang menyebabkan neurovaskularisasi pada daerah tarikan.^{24,25} Studi tentang efek oksigen di jaringan ikat, mengamati bahwa paparan terapi oksigen hiperbarik berperan langsung dalam proliferasi fibroblas, sintesis fibroblas, dan pertumbuhan pembuluh darah.²⁶ Hasil yang tidak bermakna pada kelompok P2 daerah tekanan dipengaruhi oleh keadaan hipoksia akibat kekuatan mekanik ortodonti. Dari hasil kedua kelompok tersebut, dapat diketahui bahwa terapi oksigen hiperbarik 2,4 ATA yang diberikan pada hari ke 8-14 dapat meningkatkan jumlah fibroblas di daerah tarikan, sedangkan di daerah tekanan tetap ada peningkatan walaupun secara statistik tidak menunjukkan nilai yang bermakna.

Pada tabel 5.6 hasil uji *Post Hoc* LSD kelompok P3 dengan K(+) memiliki peningkatan yang bermakna di daerah tekanan dan tarikan. Hal ini disebabkan karena kombinasi terapi oksigen hiperbarik 2,4 ATA secara sistemik dan gel teripang emas konsentrasi 3,5% secara lokal bersama-sama dengan sinergis meningkatkan proliferasi fibroblas di daerah tekanan dan tarikan. Saat terapi oksigen hiperbarik diberikan, ROS (*Reactive Oxygen Species*) dan RNS (*Reactive Nitrit Species*) meningkat dan berfungsi sebagai molekul sinyal dalam transduksi atau jalur masuk untuk berbagai *growth factor*, sitokin, dan hormon.²⁷ Selain itu, pemberian terapi oksigen hiperbarik, juga meningkatkan kadar oksigen dalam jaringan yang dapat meningkatkan deposisi kolagen dalam jaringan hipoksia dan memodulasi Nitrit Okside

(NO) sehingga menyebabkan peningkatan ekspresi beberapa *growth factor* seperti VEGF dan FGF.^{24,25} Dengan diberikan secara cepat dan sistemik, terapi oksigen hiperbarik dapat meningkatkan konsentrasi oksigen dalam aliran darah hingga 10 kali dari normal. Peningkatan oksigen tersebut mengakibatkan oksigen dapat mencapai tulang dan jaringan lunak yang rusak yang tidak dapat dimasuki oleh sel darah merah dan dapat meningkatkan pembentukan kapiler-kapiler darah baru.²⁵

Teripang emas memiliki beberapa komponen bioaktif yang juga dapat mempengaruhi proliferasi fibroblas, antara lain glikoprotein (fibronektin) yang berperan dalam pembentukan serabut kolagen dan pergerakan sel (migrasi), heparan sulfat yang dapat mengaktifkan berbagai *growth factor*, heparin yang berfungsi untuk memodulasi aktifitas dari *Fibroblast Growth Factor* (FGF) dimana FGF merupakan faktor pertumbuhan dari fibroblas, dan heparan sulfat yang dapat mengikat FGF dan FGFR.^{28,29} Asam hialuronat dapat meningkatkan sintesis proteoglikan, mengurangi produksi dan aktifitas mediator proinflamasi dan matriks metalloproteinase yang dapat membantu meregulasi proliferasi fibroblas.³⁰ Kandungan saponin pada teripang emas juga dapat memicu VEGF dan meningkatkan produk sitokin yang akan mengaktifkan fibroblas ke area luka.³¹ Menurut Liu *et al* (2013) kandungan saponin dapat meningkatkan proses angiogenesis melalui peningkatan VEGF.³² Selain saponin, kandungan flavonoid pada teripang emas mampu mengatur fungsi sel dan meningkatkan ekspresi VEGF.³¹ Selanjutnya, VEGF bersama

fibroblas akan memicu sintesis kolagen pada proses remodeling.³³

Hasil *Paired T Test* (tabel 5.9, 5.10, dan 5.11) kelompok P1, P2, dan P3 memiliki perbedaan nilai yang bermakna antara daerah tekanan dan tarikan dimana pada daerah tarikan mengalami peningkatan jumlah fibroblas yang lebih besar dibandingkan dengan daerah tekanan. Hal ini disebabkan karena melebarnya ligamen periodontal pada daerah tarikan dan meningkatnya aliran darah serta oksigen, sehingga banyak ditemukan sel fibroblas.³³ Sedangkan pada daerah tekanan, level oksigen akan berkurang dan terjadi perubahan aliran darah sehingga replikasi sel fibroblas dan produksi kolagen menurun.³⁴

Dari hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa terapi tunggal TOHB 2,4 ATA dan kombinasi TOHB 2,4 ATA dengan aplikasi gel teripang emas konsentrasi 3,5% lebih signifikan dalam meningkatkan jumlah fibroblas di daerah tekanan dan tarikan dibandingkan dengan aplikasi gel teripang emas saja.

SIMPULAN

Kombinasi TOHB 2,4 ATA yang diberikan selama 7 hari pada hari ke 8-14 dan gel teripang emas konsentrasi 3,5% yang diberikan selama 11 hari pada hari ke 3-14 dapat meningkatkan jumlah fibroblas di daerah tekanan dan tarikan selama pergerakan gigi *Cavia cobaya*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Laguhi VA, Anindita PS, Gunawan PN. Gambaran Maloklusi dengan Menggunakan HMAR pada Pasien di Rumah Sakit Gigi dan Mulut Universitas

- Sam Ratulangi Manado. Jurnal e-Gigi (eG). 2014;2(2);7-1.
2. Rahardjo P. Ortodonti Dasar. 2nd ed. Surabaya: Airlangga University Press; 2012. p. 142-153.
3. Oley AB, Anindita PS, Leman MA. Kebutuhan perawatan ortodonti Berdasarkan Index of Orthodontic Treatment Need pada Usia Remaja 15-17 Tahun. Jurnal e-Gigi (eG). 2015;3(2): 297-292.
4. Maulani C. Seluk Beluk Kawat Gigi. Jakarta: Alex Media Komputindo; 2009. p. 1.
5. Ardhana W. Ortodonsia III Perawatan Ortodontik. Materi Kuliah: Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Gadjah Mada; 2008. p. 6.
6. Kusumadewy W. Perbandingan Kadar Interleukin-1 β (IL-1 β) dalam Cairan Krevikular Gingiva Anterior Mandibula Pasien pada Tahap Awal Perawatan Ortodonti Menggunakan Braket Self-Ligating Pasif dengan Braket Konvensional Pre-Adjusted MBT [Tesis]. Jakarta: Universitas Indonesia; 2012. p. 1-3.
7. Isaacson KG, Muir JD, Reed RT. Removable Orthodontic Appliances. India : Elsevier; 2006. p. 8.
8. Rahardjo C, Prameswari N, Rahardjo P. Pengaruh Gel Teripang Emas Terhadap Jumlah Fibroblas Di Daerah Tarikan pada Relaps Gigi Setelah Perawatan Ortodonti. Denta Jurnal Kedokteran Gigi. 2014; 8(1): 33-26.
9. Shita ADP. Pengaruh Gaya Ortodonsi Terhadap Ekspresi Tumor Necrosis Factor- α Tulang Alveolar Pada Model Tikus Diabetes yang Diinduksi Streptozotocin (Kajian in vivo pada tikus Wistar). Laporan Hasil Penelitian Hibah Khusus Bagi Peneliti Muda atau Pemula. Jember: Universitas Jember; 2015. p. 3.
10. D'Apuzzo F, Cappabianca S, Ciavarella D, Monsurro A, Silvestrini-Biavati A, Perillo L. Biomarkers of Periodontal Tissue Remodelling During Orthodontic Tooth Movement in Mice and Men : Overview and Clinical Relevance. The Scientific World Journal. 2013; 105873: 4.
11. Arundina I, Suardita K, Setiabudi H, Ariani MD. Golden Sea Cucumber (Stihopus hermanii) as Growth Factor of Stem Cell. Journal of International Dental and Medical Research. 2016;9(3):247-243.
12. Parisihni K, Revianti S. Antifungal Effect of Stichopus Hermanii and Holothuria atra extract and Its cytotoxicity on Gingiva-Derived Mesenchymal Stem Cell. Dental Journal Majalah Kedokteran Gigi. 2013;46(4):223-218.
13. Gokce S, Bengib AO, Akinc E, Karacayd S, Sagdicc D, Kurkcue M, Gokce HS. Effect of Hyperbaric Oxygen during Experimental Tooth Movement. The Angle Orthodontist. 2008;78(2):308-304.
14. Ananda SJ. Perbedaan Jumlah Fibroblas antara Daerah Tekanan dan Tarikan pada Proses Pergerakan Gigi akibat Pemberian Terapi Oksigen Hiperbarik (HBOT) [Skripsi]. Surabaya: Universitas Hang Tuah; 2016. p. 55.
15. Sutomo S, Rahardjo P, Sjafai A. Efek Pemberian Oksigen Hiperbarik Terhadap Peningkatan Osteoblas Pada Proses Remodeling Selama Pergerakan Gigi pada Marmut Jantan. Orthodontic Dent J. 2012;(3):32-22.
16. Niklas A, Proff P, Gosau M, Römer P. The Role of Hypoxia in Orthodontic Tooth Movement. International Journal of Dentistry. 2013;7-1.
17. Jan A. Effects of Hyperbaric Oxygen on Healing of Bone, Bone Grafts and Bone Graft Substitutes in Calvarial Defects. Disertasi. Finland: University of Tampere; 2012. p. 103-110.
18. Amin MN, Permatasari N. Aspek Biologis Pergerakan Gigi secara Ortodonti. Stomatognatic (J.K.G Unej). 2016;13(1):27-22.
19. Susilowati A. Efek Pemberian Seduhan Kopi terhadap Jumlah Sel Fibroblas pada Ligamen Periodontal Gigi Tikus yang Diinduksi Gaya Ortodonti [Skripsi]. Jember: Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember; 2016. p. 1-3.
20. Newman MG, Takei HH, Klokkevoeld PR, Carranza FA. Carranza's Clinical Periodontology. 10th ed. St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier; 2006. p. 68-71.
21. Rizal MB. Komposisi Senyawa Organik dan Anorganik Ekstrak Teripang Pasir dan Teripang Emas yang Biokompatibel terhadap Pulpa. Skripsi. Surabaya: Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Hang Tuah; 2012. p. 36-35.
22. Khrisnan V, Davidovitch Z. American Journal Orthodontics Dentofacial Orthopedics. 2006;129:32-1.
23. Rizal MB. Komposisi Senyawa Organik dan Anorganik Ekstrak Teripang Pasir dan Teripang Emas yang Biokompatibel terhadap Pulpa [Skripsi]. Surabaya: Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah; 2012. p. 35-36.

24. Mehta V, De A Balachandran C. Hyperbaric Oxygen Therapy. *J Pakistan Assoc. Of Dermatologiss*. 2009;(9):167-164.
25. Alghamdi MYM. The Effect of Hyperbaic Oxygen Therapy on Bone Distant From Sites of Surgery [Tesis]. University Of Toronto; 2011. p. 1-28.
26. Kang TS, Gorti GK, Quan SY, Ho M, Koch J. Effect of Hyperbaric Oxygen on the Growth Factor Profile of Fibroblast. *American Medical Association*. 2004; (6):34-31.
27. Thom SR. Oxidative Stress Is Fundamental To Hyperbaric Oxygen Therapy. *J Appl Physiol*. 2009;106:995-988.
28. Ornitz DM. FGFs, Heparan Sulfat, and FGFRs: Complex Interactions Essential for Development . *BioEssays* 2000. (22):108-112.
29. Anindyajati TP, Harsini, Widjijono. Pengaruh Konsentrasi Ekstrak Kulit Batang Jambu Mete dalam Bahan Kumur terhadap Proliferasi Sel Fibroblas pada Penyembuhan Luka (In Vivo). *The International Symposium an Oral and Dentist Science*. 2013;3(2):42-36.
30. Necas J. Bartosikova L. Brauner P. Kolar J. Hyaluronic Acid (Hyaluronan): a review. *Vetenerian Medicina*. 2008; 53:411-397.
31. Kusumawardhani AD, Kalsum U, Rini IS. Pengaruh Sediaan Salep Ekstrak Daun Sirih (Piper betle Linn.) terhadap Jumlah Fibroblas Luka Bakar Derajat IIA pada Tikus Putih (Ratus novergicus) Galur Wistar. *Majalah Kesehatan FKUB*. 2015; 2(1):28-16.
32. Liu C, Ou Y, Zhang Y, Fu X. Total Saponins of Panax Notoginseng Enhance VEGF and Relative Receptors Signals and Promote Angiogenesis Derived from Rat Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells. *J. Ethopharmacol*. 2013; 143(3):602-595.
33. Huda N. Pengaruh Hiperbarik Oksigen (HBO) Terhadap Perfusi Perifer Luka Gangren pada Penderita DM di RSAL Dr. Ramelan Surabaya [Tesis]. Jakarta: Universitas Indonesia; 2010. p. 61-66.
34. Frisca Sardjono, CT. Sandra F. Angiogenesis: Patofisiologi dan Aplikasi Klinis. *JKM*. 2009;8(2):178.